Focul tăcut

Legătura dintre inflamație, boli și dietă

Lifestyle

Dr. Shilpa Ravella

Shilpa Ravella

este medic gastroenterolog specializat în nutriție, cu experiență în domeniul transplantului, și asistent universitar la Centrul Medical al Universității Columbia. Articolele ei au apărut în publicații precum *The Atlantic*, *New York Magazine*, *Slate*, *Discover* și *USA Today*, printre altele.

A fost invitată în calitate de expert la emisiunea *Good Morning America* a postului de televiziune ABC, iar revistele *Forbes*, *Cosmopolitan*, *Food and Wine*, *Glamour* și *Women's Health* au publicat interviuri cu ea. Conferința ei TED-Ed, „How the Food You Eat Affects Your Gut", are peste cinci milioane de vizualizări.

Scanned with OKEN Scanner

Focul tăcut

Legătura dintre inflamație, boli și dietă

Lifestyle

Dr. Shilpa Ravella

Traducere din limba engleză de
Roxana Măciucă

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
RAVELLA, SHILPA
Focul tăcut : legătura dintre inflamaţie, boli şi dietă / dr. Shilpa Ravella ; trad. din lb. engleză de Roxana Măciucă. - Bucureşti : Lifestyle Publishing, 2023
ISBN 978-606-789-394-6

I. Măciucă, Roxana (trad.)

61

Această carte trebuie considerată o sursă de informare generală. Nu poate înlocui consultul medical de specialitate. Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți simptome precum cele descrise în carte. Numele pacienților au fost schimbate, iar datele de identificare, modificate sau omise; unele cazuri reprezintă un compozit. Editorii nu sunt responsabili, nu aprobă și nu recomandă niciun website în afară de cel propriu și niciun conținut pe care nu l-au creat. De asemenea, autorul nu este responsabil pentru niciun material creat de o terță parte.

Titlul original: *A Silent Fire: The Story of Inflammation, Diet, and Disease*
Autor: Shilpa Ravella
Copyright © 2022 by Shilpa Ravella
All rights reserved

Copyright © Lifestyle Publishing, 2023 pentru prezenta ediție
Lifestyle Publishing face parte din Grupul Editorial Trei

O.P. 16, Ghișeul 1, C.P. 0490, București
Tel.: +4 021 300 60 90 ;
Fax: +4 0372 25 20 20
e-mail: comenzi@edituratrei.ro
www.lifestylepublishing.ro

ISBN 978-606-789-394-6

- **EDITORI:** Silviu Dragomir, Magdalena Mărculescu
- **DIRECTOR:** Crina Drăghici
- **REDACTARE:** Raluca Hurduc
- **CONSULTANT DE SPECIALITATE:** dr. Laura Davidescu, medic specialist Igienă, master în Nutriție și Alimentație Publică
- **DESIGN:** Alexe Popescu
- **DIRECTOR PRODUCȚIE:** Cristian Claudiu Coban
- **DTP:** Dan Crăciun
- **CORECTURĂ:** Cristina Teodorescu, Dana Anghelescu

Scanned with OKEN Scanner

Umanitatea are doar trei dușmani: febra, foamea și războiul. Dintre acestea, de departe cel mai mare, de departe cel mai îngrozitor este febra.
– Sir William Osler

Boala este, de obicei, rezultatul unor negocieri neconcludente pentru simbioză, o depășire a limitei de către una dintre părți, o interpretare biologică greșită a granițelor.
– Lewis Thomas, Lives of a Cell

Singuri, nu erau decât niște oameni. Chiar și când făceau pereche, orice fel de pereche, nu erau altceva decât niște simpli oameni. Însă toți împreună au devenit inima, și mușchii, și mintea a ceva periculos și nou, ceva ciudat și mare, din ce în ce mai mare. Împreună, toți împreună, ei sunt instrumentele schimbării.
– Keri Hulme, The Bone People

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Introducere ---------- 11

Capitolul 1: Metamorfoza ---------- 25
Capitolul 2: *Horror Autotoxicus* ---------- 58
Capitolul 3: O senzație de strangulare ---------- 77
Capitolul 4: Răni deschise ---------- 114
Capitolul 5: Legături anatomice strânse ---------- 131
Capitolul 6: Materia cenușie ---------- 152
Capitolul 7: Rezoluția ---------- 177
Capitolul 8: Conversații tăcute ---------- 198
Capitolul 9: Războaiele kilogramelor în plus ---------- 227
Capitolul 10: Dulce, sărat, letal ---------- 253
Capitolul 11: Microorganisme benefice ---------- 268
Capitolul 12: Agricultura industrială ---------- 288
Capitolul 13: *Mangiafoglia* ---------- 307
Capitolul 14: Un stil de viață sustenabil ---------- 334
Capitolul 15: Tratamente „murdare" ---------- 359
Capitolul 16: Insula Paștelui ---------- 378
Capitolul 17: Himere umane ---------- 394

Mulțumiri ---------- 427

Note ---------- 429

Scanned with OKEN Scanner

Introducere

Când eram studenți la Medicină, cel mai bun prieten al meu — o să-i zicem Jay — mi-a oferit un exemplar al romanului lui Keri Hulme, *The Bone People*. Cartea lui Hulme abundă în sentimente de izolare, frică și violență. Dar în centrul acestui roman se află o poveste de dragoste, una care distorsionează noțiunea de iubire astfel încât depășește limitele normalului. Personajele sunt expuse în toată goliciunea lor, în sens figurat, emoțiile lor pure se revarsă în pagină, îmbinând frumusețea și ororile naturii umane deopotrivă. În acel an, în timp ce făceam disecții pe cadavre, instrumentele noastre chirurgicale treceau prin țesuturi superficiale și profunde, tăind straturi moi și galbene de grăsime și straturi dure de mușchi, într-o încercare de a descoperi și de a învăța ce se află înăuntru. Cu toate acestea, cadavrele de pe mesele noastre chirurgicale au rămas un mister.

Scanned with OKEN Scanner

Nouă ani mai târziu, în vara lui 2012, locuiam împreună cu Jay în Chicago. În luna iulie a acelui an, valul de caniculă care a cuprins America de Nord s-a răspândit din est spre Munții Stâncoși, pârjolind țara cu o ferocitate nemaiîntâlnită din anii 1930. În Illinois, autostrăzile se deformau din cauza presiunii. În Grant Park, o suprafață mare de asfalt s-a crăpat, iar bucăți mari au fost aruncate aproape un metru în aer. Mă urmărește și acum forța acelui val de caniculă și cât de indiferentă eram față de el — mă duceam și mă întorceam de la serviciu, stând în mașină cu aerul condiționat pornit. Dacă aș fi fost mai puțin visătoare și aș fi privit mai atent în jur, mă întreb dacă nu cumva lucrurile s-ar fi petrecut diferit.

Totul a început pe nesimțite, într-o seară fierbinte de vineri. Jay tocmai se întorsese de la sală, după o ședință de antrenament. A pregătit o cină rapidă din paste *linguine* cu sos pe care le-a servit în farfurii albe. Îmi amintesc cum a escortat un păianjen de pe pervaz afară în curtea interioară, eliberându-l. Cum a vorbit despre verile dogoritoare și iernile aspre din Chicago, de care scăpase. Apoi, brusc, s-a simțit obosit. Și-a pus mâinile în jurul gâtului ca și cum avea de gând să se sugrume de unul sigur. „Ceva nu e bine", mi-a zis. „Mă doare gâtul. Cred că am forțat nota la sală."

De zece ani de când îl cunoșteam, Jay nu fusese omul care să se plângă de vreo problemă de sănătate sau care să ceară ajutor nici măcar când era bolnav. Nu am văzut nicio leziune externă și putea să-și miște capul. Am atribuit acest lucru unei întinderi musculare, o problemă frecventă atunci când faci sport, care poate cauza inflamație locală. A luat un ibuprofen și a sperat să se simtă mai bine curând.

Scanned with OKEN Scanner

Câteva săptămâni mai târziu, era într-o stare și mai proastă. „Îmi simt capul și gâtul grele, ca și cum ar atârna niște cuverturi peste ele", mi-a zis el. Mușchii de la ceafă deveniseră și mai slăbiți. Medicii l-au trimis să-și facă un RMN de cap și gât, dar totul a ieșit normal.

S-au mai scurs două săptămâni. Pe măsură ce timpul trecea, vedeam cu îngrijorare crescândă cum mușchii lui Jay continuau să se degradeze. Într-o zi, în timp ce se întorcea acasă de la serviciu, abia dacă a mai putut să ridice capul ca să arunce o privire peste volan. Curând, a ajuns să nu-și mai poată ridica deloc capul sau bărbia din piept. Este greu de indicat exact momentul în care s-a întâmplat acest lucru. S-a pierdut într-un amalgam de momente normale combinate cu momente critice, pe care am încercat să le analizăm retrospectiv.

La acel moment, Jay a avut nevoie de un corset care se întindea până la talie. Corsetul era prins de o minervă, o orteză rigidă folosită pentru a preveni mișcările capului și gâtului după o lezare a coloanei vertebrale. Invenția aceea nu era deloc confortabilă, dar îl ajuta să-și țină capul sus, redistribuind greutatea capului către mușchii din regiunea toracică și cea lombară. Își scotea corsetul numai când trebuia să-și facă duș sau să se culce.

În mod normal, un individ poate să-și mențină greutatea capului, de aproximativ 4,5 kilograme, aparent fără efort; este un echilibru complicat între mușchii gâtului, un echilibru atât de fluid și de adaptat funcțiilor sale, încât încetezi să te mai gândești la mecanism. Pentru Jay, echilibrul fusese distrus în mod brusc și probabil ireversibil. Starea lui a continuat să se înrăutățească. Abia mai era în stare să meargă

Scanned with OKEN Scanner

câțiva metri înainte să obosească și a început să aibă probleme cu înghițitul alimentelor. Vinovatul, oricare ar fi fost acesta, îl lovise cu o viteză și o precizie înfiorătoare.

Medicii erau consternați de cazul lui. Jay era un tip tânăr, abia trecut de 30 de ani, și fusese mereu sănătos. La început, medicii neurologi au considerat că este o formă rară a bolii Parkinson sau debutul sclerozei laterale amiotrofice, o boală neurologică progresivă și fatală, în care neuronii care controlează mușchii se degradează. Pacienții își pierd capacitatea de a-și mișca brațele și picioarele, nu mai pot să înghită mâncarea sau să vorbească. Diafragma și mușchii de la nivelul cutiei toracice cedează în cele din urmă, ceea ce duce la o incapacitate de a mai respira. În câțiva ani, survine moartea prin insuficiență respiratorie.

Dar în analizele de sânge ale lui Jay a fost descoperit un indiciu: un nivel neobișnuit de mare al unei enzime, creatinkinaza, un marker pentru leziuni musculare. Acest lucru sugera că, în absența unui traumatism extern, ceva îi ataca în mod activ țesuturile, deteriorându-i mușchii. Mai mult de jumătate dintre mușchii gâtului aveau să fie lezați permanent, gradul de afectare fiind stabilit în urma unui examen RMN realizat ulterior.

Reumatologii, specialiști în tratarea bolilor autoimune, au avut o altă idee: Jay avea o *inflamație* deosebit de gravă. Au bănuit că responsabilă pentru situația lui era o boală autoimună atipică. Chiar dacă simptomele și rezultatele analizelor de sânge nu se încadrau în niciun tipar cunoscut. Chiar dacă, inițial, nu am putut să vedem inflamația. Medicii au pregătit un arsenal de medicamente antiinflamatoare, care să fie administrate succesiv și rapid, dar nu puteau să ne ofere niciun

Scanned with OKEN Scanner

indiciu despre cum avea să reacționeze Jay. „Om trăi și om vedea", au zis ei. „Om trăi și om vedea."

***

Cuvântul „inflamație" vine de la verbul latinesc *inflammare*, „a aprinde" — a ațâța focul, așa cum l-au descris vechii romani. Este o reacție ancestrală pe care ne-am dezvoltat-o ca să ne protejăm corpul de amenințări și pentru a contracara distrugerile provocate de microorganisme, de agenți chimici sau de traumatisme — același mecanism de apărare folosit chiar și de animale primitive, precum o stea-de-mare. Inflamația apare pentru a rezolva o problemă, apoi dispare, fiind un răspuns imunitar fundamental, care ne-a ajutat de-a lungul celei mai mari părți din istoria omenirii.

Dar în vremurile moderne amenințările cu care ne confruntăm sunt mult mai insidioase față de cele cu care s-au confruntat strămoșii noștri. Azi descoperim că inflamația poate să persiste, în prezența sau în absența unui factor declanșator cunoscut, distrugând țesuturi sănătoase. Bolile autoimune precum poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic, în cazul cărora răspunsul inflamator este îndreptat împotriva propriului organism, pot fi devastatoare și uneori letale.

Ca studenți la Medicină, și eu, și Jay învățaserăm despre acestea, precum și despre alte boli inflamatorii. Dar pe atunci inflamația ca fenomen în sine nu-mi stârnise interesul. Inflamația patologică poate fi încadrată în diferite categorii și identificată cu precizie. E omniprezentă, o parte incontestabilă a sănătății individului și a majorității bolilor, esențială, dar cu toate acestea

Scanned with OKEN Scanner

neluată în seamă. Însă boala lui Jay m-a făcut să-mi schimb perspectiva. Dintr-odată, inflamația a devenit pentru mine un subiect important, care mă măcina. Se afla în centrul preocupărilor mele, lucrul pe care mintea și ochii mei încercau să-l înțeleagă mai întâi, atunci când mă confruntam cu cazuri de îmbolnăvire.

După zece ani de pregătire medicală, m-am specializat ca medic gastroenterolog, astfel că mulți pacienți care veneau la cabinetul meu se confruntau cu inflamația. Unii sufereau de boli inflamatorii intestinale, un grup de boli autoimune în cazul cărora inflamarea cronică a intestinului poate duce la intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea unei mari părți din intestin. Alții se confruntau cu inflamația din cauza refluxului gastroesofagian, alergiilor alimentare, bolii celiace, sindromului de intestin iritabil și multor altor afecțiuni. De asemenea, am tratat pacienți care suferiseră transplanturi intestinale sau multi-organ și prezentau riscul ca sistemul lor imunitar să provoace un răspuns inflamator împotriva organelor transplantate. Am prescris medicamente antiinflamatoare, de la unele care să trateze inflamația generalizată, durerea și febra — precum aspirină — la o varietate de agenți cu noi ținte terapeutice, printre care medicamente puternice pentru modularea imunității, folosite în tratamentul bolilor autoimune sau în cazul transplanturilor. Există dovezi științifice care susțin folosirea acestor medicamente pentru afecțiuni inflamatorii specifice.

Dar ceea ce i se întâmplase lui Jay mă blocase. Nici nu știam de unde să încep. Nu se găsea în nicio carte de medicină. Inflamația s-a declanșat, a produs distrugeri și apoi a dispărut, după ce inițial nu fusese detectată. Putea să revină oricând. Era logic și înțelept ca Jay să fie tratat cu medicamente antiinflamatoare. Aceasta

Scanned with OKEN Scanner

presupunea că avea să urmeze o criză, în ciuda absenței îngrijorătoare de dovezi care să susțină acest lucru. Am început să devin fascinată de un subiect asupra căruia nu se insistase în timpul facultății de medicină: inflamația ascunsă.

Când vine vorba de inflamație, există o funcționare de tip *yin* și *yang*, similară cu un furtun de apă. Dacă presiunea apei din furtun este prea mică, focul — care poate fi un microorganism sau alt intrus — câștigă. Dacă presiunea este prea mare, atunci corpul se poate întoarce împotriva lui însuși, înecându-se într-un răspuns autoimun. Dar uneori pur și simplu furtunul are niște scurgeri și un răspuns inflamator de nivel scăzut se declanșează tăcut în corp. De regulă, medicii nu cer analize pentru acest tip de inflamație. Este un inamic amorf, în cazul căruia lipsesc tratamentele de rutină. Să te lupți cu el înseamnă să intri pe un teritoriu necunoscut — aceeași problemă pe care au avut-o inițial medicii care s-au ocupat de Jay. Nu putem să vedem cu ochiul liber inflamația ascunsă — așa cum putem să vedem articulațiile tumefiate ale pacienților diagnosticați cu poliartrită reumatoidă sau erupțiile, în cazul celor diagnosticați cu lupus eritematos sistemic — sau cu ajutorul instrumentelor pe care le folosim în mod normal pentru diagnosticarea bolilor inflamatorii. Altfel, oameni sănătoși care se confruntă cu acest tip de inflamație nu sunt deloc conștienți că au așa ceva: pot să nu existe semne sau simptome evidente.

Dar inflamația ascunsă, care odinioară abia dacă era amintită în literatura medicală de specialitate, este departe de a fi benignă, iar descoperirea acesteia — recunoașterea sa, odată ce nu a mai fost ignorată — a reprezentat un proces lent și sinuos ca boala în sine, pentru care a fost nevoie de munca de o viață

Scanned with OKEN Scanner

a numeroși oameni de știință; pe câțiva dintre aceștia îi prezint în această carte. Încercarea oamenilor de știință de a înțelege procesul inflamator a început cu câteva descoperiri revoluționare în secolul al XIX-lea și continuă încă. În anii 1850, Rudolf Virchow, un om de știință german, a fost primul care a reușit să identifice caracteristicile inflamației la nivel celular, observând ceea ce nu se putea vedea cu ochiul liber — aceasta a fost o desprindere radicală de trecutul medicinei. Munca sa a inspirat descoperirea întâmplătoare, făcută de zoologul rus Ilia Mecinikov, a macrofagelor, unele dintre celulele care stau la baza înțelegerii de astăzi a procesului inflamator. Astfel, a fost declanșată o luptă aprigă pentru a descoperi mecanismele interne ale răspunsului inflamator.

Un secol mai târziu, când oamenii de știință au dat peste lucrările neglijate ale acestor personaje istorice, au pornit într-o călătorie revoluționară care avea să scoată la iveală teorii vechi și să ajute la redefinirea conceptelor de inflamație și boală în contextul medicinei moderne. Inflamația ascunsă, nedetectabilă și înfiorătoare pândește în bolile cardiace și mocnește sub tumorile care se dezvoltă. Este corelată cu multe alte afecțiuni cronice, precum obezitatea, diabetul, bolile neurodegenerative și psihice. Afectează procesul de îmbătrânire, microorganismele din sistemul digestiv și funcționarea intestinală. Slăbește imunitatea, predispunându-ne, în mod paradoxal, la infecții. Chiar mai rău, crește riscul ca sistemul nostru imunitar să aibă o reacție exagerată, necorespunzătoare, împotriva infecțiilor, ceea ce duce la rezultate îngrozitoare. De fapt, inflamația ascunsă poate explica de ce indivizi aparent sănătoși pot să moară din cauza unor complicații grave în timpul epidemiilor și pandemiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația ascunsă poate să se localizeze preferențial în anumite zone ale organelor sau să circule prin vasele de sânge — ceea ce, de regulă, se întâmplă. Se bazează pe un continuum și poate reprezenta pur și simplu activarea anumitor gene asociate cu inflamația.

Nu suntem obișnuiți să diagnosticăm prin controale de rutină și să tratăm majoritatea cazurilor de inflamație ascunsă, în ciuda distrugerilor pe care știm că le produce, și probabil aceasta este firul unificator cel mai frapant în prezent. În epoca modernă, instrumentele pentru identificarea inflamației au evoluat, iar aceasta nu se mai realizează cu ochiul liber și nici măcar doar cu ajutorul microscopului. Medicii pot să examineze orice parte a corpului folosind instrumente de precizie, privind cu atenție în interiorul organelor și al țesuturilor, sau să apeleze la tehnici de investigație imagistică și la analize de sânge pentru a obține și mai multe informații. Astfel, pot să descopere o pierdere de funcție, care este un semn esențial al inflamației. Pot să numească ceea ce văd, folosind adesea sufixul „-ită“ pentru a desemna inflamația. Înainte de 1800, existau doar 20 de astfel de denumiri[1] cu sufixul „-ită“ (prima înregistrată a fost artrita, descrisă în anul 1543 drept „slăbiciune la nivelul tuturor articulațiilor corpului, o disfuncție umorală care cauza acest lucru“), după care această exprimare a început să fie folosită la scară largă. Inflamația creierului se numește encefalită, iar cea a intestinului — colită. Hepatită în cazul ficatului, nefrită în cazul rinichilor, miocardită în cazul mușchiului inimii. Bolile care se termină cu acest sufix sunt de ordinul sutelor în dicționarele medicale și multe dintre ele sunt cunoscute publicului larg: apendicită, amigdalită, bronșită, dermatită. Fie că e acută sau cronică, inflamația aduce

Scanned with OKEN Scanner

împreună toate tipurile de medici și de boli, face legătura între cabinete și spitale. Dar munca de pionierat a oamenilor de știință referitoare la bazele biologice ale inflamației ascunse a rămas inițial necunoscută. Inflamația era persistentă sau cronică, dar nu putea fi încadrată în niciuna dintre ramurile cunoscute. Aștepta la porțile imunologiei clasice, încercând să-și facă loc înăuntru.

În secolul XXI, am ajuns într-un punct culminat în care, pentru prima dată, oamenii de știință au putut să declare ferm că inflamația ascunsă poate fi o consecință *și* o cauză a bolilor, combinându-se cu factorii genetici și cei de mediu pentru a provoca un dezastru. De fapt, poate fi un factor comun, care se întâlnește în aproape toate bolile. Forța care a luptat împotriva principalilor noștri ucigași de-a lungul timpului, asigurând vindecarea rănilor și distrugerea microbilor, acum mărșăluiește printre bolile lumii moderne, înșelătoare și contradictorie, dezvoltându-se în tăcere înainte de a exploda subit.

Dar, dacă nu ești diagnosticat cu o boală inflamatorie tipică, ce anume înseamnă să ai „inflamație" în epoca modernă? Ce investigații pot depista inflamația ascunsă? De unde apare — este un răspuns la o boală preexistentă sau este declanșată de un factor de mediu, precum o dietă nesănătoasă, poluare sau stres? Cât de multe dovezi o corelează cu bolile cronice cu care ne confruntăm în ziua de azi? Și cum putem preveni, suprima sau inversa acest proces?

Dincolo de tratamentul medicamentos, în încercarea de a înțelege și de a combate inflamația au început să se evidențieze două idei, ambele cu origini în știința în continuă expansiune, gata să submineze medicina modernă.

Scanned with OKEN Scanner

În primul rând, ideea referitoare la dietă. Un număr tot mai mare de studii științifice au indicat faptul că dieta poate să determine, să combată sau să trateze inflamația. Am studiat nutriția timp de mulți ani, atât din ipostaza de medic gastroenterolog care trata pacienții cu nevoi alimentare speciale — inclusiv cei care erau hrăniți intravenos sau prin gastrostoma —, cât și din cea de consumator care analiza multitudinea de date științifice, sperând să înțeleg cum să abordez cât mai bine întrebările care apăreau în profesia mea. Pacienții sunt interesați de dezbaterile pe care le urmăresc la televizor sau despre care citesc în ziare, despre lucrurile pe care le aud de la prieteni sau de la rude și de la aproape oricine, mai puțin de la medicii lor. Problema o reprezintă grăsimile sau carbohidrații? Ouăle sunt iar o problemă? Și ce se întâmplă cu zahărul și informațiile contradictorii despre gluten și cereale? Vor să știe mai multe despre unul dintre cele mai discutate, dar cu toate acestea, unul dintre cele mai neclare subiecte din domeniul nutriției: dieta „antiinflamatorie". Există vreo dovadă care să susțină *cu adevărat* o dietă „antiinflamatorie", care ar putea să ajute la combaterea sau tratarea acestei boli cronice, letale a lumii moderne? De ce anumite alimente sunt „inflamatorii", atunci când mâncatul în sine este un act inflamator?

În al doilea rând, ideea microorganismelor. Microbiomul intestinal, care conține miliarde de microorganisme, a ajuns în atenția oamenilor de știință la începutul secolului XXI. Acum, microorganismele sunt considerate simbioți esențiali pentru sănătatea unui individ, nu doar agenți patogeni responsabili de declanșarea bolilor. Microorganismele de la nivelul intestinului joacă un rol esențial în funcționarea

Scanned with OKEN Scanner

sistemului imunitar și în inflamație. În secolul al IV-lea, pentru tratarea diareii se administra „supă galbenă", preparată din fecale uscate. Versiunile moderne ale acestui tratament includ transplantul de fecale și probiotice. Manipularea microorganismelor intestinale cu scopul de a preveni sau de a trata bolile inflamatorii intestinale este un demers aflat în evoluție permanentă, o metodă de diagnostic și o piață farmaceutică în plină dezvoltare, cu un potențial remarcabil. Putem să controlăm capacitatea acestora de a menține o stare inflamatorie optimă, un sistem imunitar care nu reacționează nici prea mult, nici prea puțin în fața problemelor, întărind imunitatea în timp ce previne autoimunitatea și bolile cronice.

Inflamația este omniprezentă și complicată deopotrivă, răspândindu-se în condiții de boală sau de sănătate și dispărând rapid și fără explicații. Scopul prezentei cărți este de a expune noile profunzimi ale acestui concept, care vor contribui la modelarea medicinei: corelarea sa cu bolile comune, letale ale lumii moderne și rolurile interconectate ale dietei și microorganismelor. Medicina modernă, care include specialități de toate tipurile, abordează inflamația pe porțiuni. Dacă inflamația este precum fiara asemănătoare elefantului din vechea parabolă budistă, fiecare dintre noi examinează câte o parte din elefant, niciodată întregul elefant, și descrie forma acestuia folosind informații limitate și trăgând concluzii disparate. Dar tocmai acest elefant aduce doctorii într-o luptă comună — reumatologi, cardiologi, gastroenterologi, oncologi, endocrinologi, neurologi și mulți alții — împotriva unui adversar bun și rău deopotrivă, văzut și nevăzut, care apare și dispare după bunul său plac sub o multitudine de măști.

Scanned with OKEN Scanner

În ziua de azi, pe măsură ce știința nutriției se dezvoltă, pe măsură ce numărul studiilor despre microbiom explodează, iar asocierea dintre boli și inflamație — boli noi și vechi deopotrivă — devine ceva obișnuit, descifrarea științei este vitală. Boala ciudată a lui Jay ar fi putut să afecteze orice individ aparent sănătos. Inflamația necontrolată, care stă la baza acestei afecțiuni medicale, este corelată cu plaga bolilor moderne.

În deceniile care vor urma, va fi soluționată o parte și mai mare din acest mister, vor fi descoperite noi concepte, noi boli și corelații cu inflamația. Dar faptele aflate la începutul acestei povești vor rămâne statice, captive în timp, subestimate în momentul privirii retrospective. Această carte explorează munca oamenilor de știință moderni, dar scoate la lumină și evenimente din istoria noastră. Perspectiva contemporană pe care o avem asupra inflamației, dietei și microorganismelor se datorează unor descoperiri vechi de secole. Constelația de relatări care urmează, inclusiv cele din viața mea personală și munca mea, este o încercare de a conferi un schelet acelui elefant și, astfel, o formă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Metamorfoza

Pe 3 mai 1845, în fața Universității Friedrich Wilhelm s-a adunat o mulțime de oameni ca să celebreze nașterea fondatorului acesteia. O statuie înfățișându-l călare pe regele Frederic al II-lea al Prusiei, înconjurată de un gard din fontă, trona în curtea vastă. Universitatea, situată într-un palat din secolul al XVIII-lea, avea să găzduiască mulți dintre marii gânditori ai Germaniei de-a lungul anilor, devenind una dintre cele mai prestigioase instituții din Europa. În mulțime se afla un tânăr cu origini modeste din Pomerania rurală. Bunicii săi erau măcelari, iar tatăl avea o băcănie. Venise în Berlin doar cu câțiva ani în urmă, ca să urmeze cursurile școlii medicale. Uluit de cât de strălucitor și de sofisticat era orașul, dar și îngrijorat să nu pară sărăcăcios îmbrăcat, îi scrisese tatălui ca să-i ceară bani[1] cu care să-și cumpere ciorapi la modă.

În ziua aceea, când fusese chemat să-și susțină discursul pe care și-l pregătise, auditoriul nu știa la ce să se aștepte din partea acelui băiat scund, slab și blond, care apăruse în fața publicului palid ca o stafie, atât de plăpând, că putea să-l sufle vântul. Pacienții îl cunoșteau drept *der kleine Doktor* sau „doctorașul". Cât timp a vorbit, Rudolf Virchow își privise pătrunzător publicul cu ochii săi negri și aproape lipsiți de gene. Strălucea pe scenă, afișând o elocvență care venea în contradicție cu tinerețea și statura sa firavă.

Virchow a atacat ideile la care aderau cei mai cunoscuți oameni de știință și medici din Berlin. Mulți dintre aceștia aparțineau unei mișcări intelectuale numite Romantism, care cuprinsese Europa de Vest, opunându-se Iluminismului de la finalul secolului al XVIII-lea, și stătea la baza medicinei germane la începutul secolului al XIX-lea. Romantismul respingea metodele analitice, susținând că naturaliștii puteau deduce adevărul din axiome acceptate a priori, fără ajutorul observației sau al experimentului. Materia organică poseda o energie vitală care nu putea fi explicată de legile fizicii sau chimiei. Era epoca teoriei umorale, o teorie cu origini în medicina antică greacă și romană, care dominase medicina occidentală mai bine de 2 000 de ani. Corpul uman conținea patru tipuri de fluide sau umori: sânge, bilă neagră, bilă galbenă și flegmă. Acestea însemnau foc, pământ, apă și aer — cele patru elemente necesare pentru crearea tuturor lucrurilor din univers. Se credea că responsabil pentru toate bolile cunoscute ale omenirii era un dezechilibru la nivelul acestor fluide, așa-numita discrazie.

Virchow a luat în derâdere aceste idei. Viața, spunea el, nu era nimic altceva decât suma unor fenomene aflate la mila legilor fizice și chimice obișnuite.

Scanned with OKEN Scanner

Medicina științifică bazată pe o abordare mecanicistă era noua perspectivă, iar cercetarea trebuia să includă observații clinice, experimente realizate pe animale și autopsii. Ideile sale erau radicale pentru vremea aceea. Nimeni nu mai contestase public doctrine atât de vechi într-un mod atât de agresiv. Auditoriul era furios și tulburat. Murmurul discuțiilor contradictorii umplea încăperea. „Ai auzit asta? Nu mai știm nimic“[2], a zis un medic în vârstă.

În ciuda reacțiilor aprinse la discursul său, Rudolf Virchow avea să devină celebru în toată lumea în acea perioadă. Iar prin convingerea sa, conform căreia observarea îndeaproape a naturii era modalitatea fundamentală de a descoperi adevăruri științifice, a pus bazele necesare înțelegerii conceptului de inflamație. Povestea inflamației ascunse începe cu el.

La Charité, cel mai mare spital din Berlin, Virchow își vizita de două ori pe zi pacienții suferinzi. Schimba pansamentele, administra laxative și scria rețete. De asemenea, era însărcinat cu echilibrarea celor patru umori conform procedurilor zilnice la modă, precum aplicarea de ventuze și sângerarea — tratamente în care acesta nu credea. Lega brațele pacienților cu un garou pentru ca venele să devină mai proeminente înainte să le secționeze, lăsând sângele presupus toxic să se scurgă din corp — un proces numit „lăsare de sânge“ sau sângerare terapeutică. Sau aplica lipitori pe piele. Acești viermi segmentați, cu ventuze la ambele capete ale corpului și cu sute de dinți dispuși în trei perechi de fălci, penetrau pielea și consumau un volum de sânge de zece ori mai mare decât propria lor greutate.

Dar în laboratorul său de cercetare nu era loc pentru lucruri abstracte și ilogice. Tulburat de această lume în care majoritatea lucrurilor nu se puteau vedea,

Scanned with OKEN Scanner

Virchow s-a îndreptat spre experimentele științifice metodice. Cu un an înainte de discursul său, în 1844, i se ceruse să verifice afirmațiile susținute de patologi de renume, conform cărora flebita sau inflamarea venelor era cauza majorității bolilor. Această teorie era justificată la acea vreme. Cadavrele umpleau în mod regulat morgile după ce unele intervenții chirurgicale obișnuite — chiar și nașteri — nu decurgeau bine și, în urma autopsiilor, s-a descoperit că, de fapt, corpurile acestora erau pline de abcese, iar venele, de cheaguri. Virchow, care fusese interesat de procesul inflamator încă din studenție, a acceptat provocarea.

Lucrând din greu în laboratorul său, Virchow a propus termenul de „trombus" pentru cheagurile de sânge, afundându-se în cercetarea mecanismelor din spatele dezvoltării acestora. A refuzat să accepte, așa cum au făcut-o mulți, că aceste cheaguri sunt doar o „substanță vitală", că „fac parte din viață".[3] Și a demonstrat că flebita există într-adevăr. Dar acest tip de inflamație nu era cauza tuturor bolilor, așa cum presupuneau anatomopatologii. În majoritatea cazurilor, inflamația era reactivă; era *răspunsul* corpului la formarea unui cheag de sânge.

***

Cu aproape 5 000 de ani în urmă, în însemnările de pe papirusurile egiptene[4], încălzirea locală și roșeața erau considerate markeri ai bolii. În anul 25, medicul roman Aulus Cornelius Celsus a descris boala ca fiind ceva ce putea fi văzut cu ochiul liber: „Acum există patru semne ale inflamației: roșeață, tumefiere, încălzire și durere". Și-a consemnat descoperirile[5] în tratatul său *De Medicina*, indicând remedii pentru inflamație,

Scanned with OKEN Scanner

precum „odihnă, abstinență, brâu din lână sulfurată și pelin consumat pe stomacul gol", dar și cataplasme și alifii pentru „a înăbuși și alina" simptomele.

Un secol și jumătate mai târziu, Galenus credea că o acumulare toxică[6] a uneia dintre cele patru umori în corp determina cele patru simptome cardinale ale inflamației descrise inițial de Celsus: *rubor* (roșeață), *tumor* (umflătură, tumefacție), *calor* (căldură) și *dolor* (durere). Această idee a persistat mult, până în secolul al XIX-lea. Cu toate că anticii au fost primii care au văzut, simțit și consemnat exprimarea uneia dintre cele mai vechi boli cunoscute de omenire — dacă nu cea mai veche —, nu au putut să-i aprecieze dimensiunile din cauza limitărilor impuse de simțurile umane. Dincolo de febră, modificări ale culorii și texturii pielii, se afla o zonă nedelimitată, fragmentată, mereu în schimbare.

La acea vreme, ideea că lumea naturală este alcătuită din componente mici, invizibile pentru ochiul uman era de neconceput pentru majoritatea oamenilor, ceea ce a mascat adevărata natură a inflamației timp de secole întregi. Dar, pe la începutul secolului al XVII-lea, producătorii danezi de ochelari au început să facă experimente cu lupele. Au pus câteva lentile într-un tub și au observat ceva ciudat: obiectul de la capătul tubului era mai mare decât ar fi părut privit printr-o singură lentilă. Antoni Van Leeuwenhoek, om de știință olandez, a dezvoltat noi metode[7] pentru realizarea și folosirea unui microscop adevărat, un instrument de mână cu o singură lentilă realizată dintr-o bilă mică de sticlă aplatizată și lustruită, pentru a asigura o putere de mărire de 270 de ori, cea mai mare de la acea vreme.

Inventarea microscopului a fost un eveniment revoluționar pentru înțelegerea procesului inflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru prima dată, oamenii de știință au putut să vadă modificări la nivelul vaselor de sânge și al fluxului sangvin din jurul țesuturilor inflamate. Inventarea lentilelor acromatice în anii 1750, care a permis dezvoltarea unor niveluri superioare de mărire, avea să-l îndrume pe Virchow spre scopul vieții sale: acela de a înțelege bolile la nivel celular.

Când Revoluția de la 1848 a izbucnit pe străzile din Berlin, perturbând lunga perioadă de stabilitate din Europa Centrală, Virchow ajunsese un medic de renume, care susținea în mod frecvent conferințe în fața unui public larg. Rămânând loial clasei de jos din care provenea, a luptat pentru îmbunătățirea serviciilor medicale oferite celor săraci și a școlilor medicale și pentru o autonomie mai mare a medicilor. „Ca medicina să-și îndeplinească vasta sa îndatorire, trebuie să influențeze viața politică și socială“[8], scria el. Dar, după ce revoluția a fost înăbușită de aristocrația conservatoare, mulți liberali au fost forțați să plece în exil pentru a scăpa de persecuția politică. Virchow a fost concediat de la Spitalul Charité și s-a trezit confruntându-se cu riscul de a nu-și mai găsi loc de muncă în Germania. Apoi a primit o scrisoare de la Universitatea din Würzburg, o mică universitate bavareză din sudul Germaniei, prin care i se oferea poziția de director al departamentului de anatomie patologică. Virchow și-a făcut bagajele, lăsând în urma sa vocile critice și dezamăgirea amară a Berlinului.

În Würzburg, Virchow trăia fericit alături de proaspăta lui soție, Rose, care îl înțelegea „mai bine decât oricine“[9]. Și-a petrecut acolo șapte dintre cei mai creativi ani din viață, bucurându-se de activitatea clinică, de cercetare și de predare. Și-a încurajat studenții „să învețe să vadă microscopic“. În cadrul prelegerilor

Scanned with OKEN Scanner

sale, aducea o șină de mici dimensiuni, o invenție pentru fixarea microscoapelor. În timpul acestor ani, a făcut afirmația încă celebră și astăzi: *omnis cellula e cellula* sau „orice celulă provine din altă celulă". Teoria celulară fusese inițial formulată de oamenii de știință Theodor Schwann și Matthias Schleiden în 1839. Cu ajutorul unui microscop, aceștia descoperiseră că celulele sunt unitățile fundamentale ale vieții. Virchow a completat teoria celulară originară cu explicațiile sale despre diviziunea celulară.

În 1858, la un an după publicarea cărții lui Charles Darwin — *Originea speciilor* —, Virchow și-a publicat la rândul lui lucrarea emblematică — *Patologia celulară* —, opera care a demontat teoriile speculative despre boli și a constituit fundația medicinei moderne. A propus un nou mod de a înțelege inflamația, îndreptând atenția de la vasele de sânge vizibile în timpul autopsiei către lumea microscopică a celulelor, o îndepărtare radicală de medicina trecutului.

Virchow a realizat primele studii care au analizat modificările celulare de la baza leziunilor tisulare care însoțeau inflamația, explicând cele patru simptome cardinale evidente pentru simțurile umane — roșeață, tumefiere, căldură locală și durere — pe baza observațiilor microscopice. Roșeața și căldura se datorează creșterii fluxului sangvin, în timp ce tumefierea este legată de ceea ce oamenii de știință numesc exsudație: pereții vaselor de sânge inflamate au un grad mai mare de permeabilitate, iar celulele inflamatorii, proteinele și fluidele se strâng în țesutul lezat pentru a vindeca leziunea respectivă. Urmează apoi durerea. Virchow a observat agregări de leucocite la locul inflamației și a presupus, în mod corect, că acestea joacă un rol important, dar detaliile erau un mister.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă cei patru markeri fundamentali ai inflamației, Virchow a propus un al cincilea, *functio laesa*, adică „pierderea funcționalității".[10] „Nimeni nu se va aștepta ca un mușchi care este inflamat să-și îndeplinească funcțiile ca în condiții normale"[11], scria el. „Nimeni nu se va aștepta ca o celulă glandulară inflamată să-și poată secreta produșii ca în condiții normale." El se gândea că „trebuie să fi avut loc schimbări în compoziția elementelor celulare, ceea ce le alterează funcția naturală". De asemenea, a subliniat importanța factorilor declanșatori ai inflamației, scriind că „nu concepem faptul că inflamația apare fără un stimul iritativ". Aproape două secole mai târziu, când oamenii de știință vor avea o perspectivă mai nuanțată și mai complexă asupra procesului inflamator, identificarea acestor stimuli iritativi va deveni un aspect esențial pentru prevenirea și tratarea inflamației.

Virchow a fost unul dintre primii oameni de știință care a reușit să *vadă* cu adevărat procesul inflamator, caracterizându-l în moduri care înainte erau considerate de neimaginat. Pentru tot restul vieții sale, s-a chinuit să găsească definiția pentru inflamație — și a abordat problematica aceasta cu o modestie intelectuală caracteristică, un indiciu al dificultăților cu care se vor confrunta generații întregi de medici.

„Inflamația este astfel un proces activ și pasiv", scria el, „... nu este un proces anume, unic și uniform, ci un grup de procese care devin specifice doar prin aranjamentul lor special în timp și în spațiu... acelor stări de iritație pe care le observăm în cele mai severe forme de boală — acelor tipuri de iritație cu adevărat *inflamatorie* — nu li se poate oferi, în niciun caz, o explicație simplă."[12]

Scanned with OKEN Scanner

Virchow a fost, în cele din urmă, chemat înapoi la Berlin pentru a-și înlocui profesorul, Johannes Müller. Impunându-și propriii termeni, s-a întors într-un oraș care îl izgonise cu doar câțiva ani în urmă, solicitând înființarea unui institut de patologie în cadrul universității. În acea clădire, aproape de Charité, băiatul sărac din Prusia avea să formeze generații de medici.

Munca de cercetare a lui Virchow va număra peste 2 000 de cărți și articole științifice, o productivitate extraordinară[13] care va contribui la dezvoltarea epocii de aur a științei din Berlin. El a făcut aceste descoperiri într-o perioadă în care microscoapele erau rudimentare, când metodele de fixare și colorare sau culturile de țesuturi nu existau, când avea la dispoziție doar schelete pentru orele de chimie și fiziologie de la acea vreme. Cu toate acestea, numele său este menționat doar în trecere în școlile medicale de astăzi. Studenții țin minte „nodulul lui Virchow", un ganglion mare, aflat în apropiere de clavicula stângă, unul dintre primele semne ale cancerului gastrointestinal, și „triada lui Virchow"*, care constă în trei factori despre care acesta credea că ar contribui la formarea cheagurilor de sânge. Guvernul nazist a pătat reputația lui Virchow după moartea acestuia[14], considerând că a fost un individ periculos din cauza afilierii politice liberale, susținând egalitatea rasială și oferirea de asistență medicală celor nevoiași. Majoritatea arhivelor sale personale au fost distruse și ce a rămas a fost păstrat în Germania de Est, departe de oamenii de știință din Occident. În plus, numele lui Virchow a fost pătat și din cauza

* Triada lui Virchow presupune prezența leziunilor la nivelul vaselor de sânge, încetinirea sau perturbarea circulației și o stare de hipercoagulabilitate, toate acestea stând la baza formării cheagurilor de sânge.

Scanned with OKEN Scanner

reputației proaste a Germaniei după cel de-Al Doilea Război Mondial.

Cu toate acestea, povestea lui este esențială pentru importanța istorică a conceptului de inflamație și pentru a stârni din nou interesul științei moderne față de acesta. În cadrul cercetărilor sale inițiale, a identificat inflamația drept o consecință a bolii. Curând avea însă să lanseze ipoteza că ea era, totodată, o cauză a bolii, implicată în afecțiuni cronice, precum bolile cardiace și cancerul — idei ignorate în vremea sa, dar readuse în discuție de oamenii de știință moderni. Munca sa de cercetare a inspirat mulți oameni, inclusiv un zoolog pasionat, pregătind terenul pentru conturarea deplină a unui tablou amplu al sistemului imunitar și al răspunsului inflamator — cu toate detaliile lor.

***

Imunologia, acea ramură a medicinei care se ocupă de sistemul imunitar, era un domeniu neexplorat și încă nenumit în vremea lui Virchow. (Publicația științifică *Cellular Immunology* avea să apară în 1970.) Imunologia, în esență, demonstrează cum funcționează mașinăria internă a procesului inflamator și interacțiunile dintre forțele complexe care țin frâiele acestei mașinării. Inflamația, concept de care Virchow a fost captivat toată viața, este marca sistemului imunitar, amprenta sa concretă asupra corpurilor noastre, a agenților patogeni și a altor lucruri cu care interacționăm. Sistemul imunitar determină dezvoltarea a diferite tipuri de inflamație — acută sau cronică, evidentă sau ascunsă. Acestea pot fi clasificate în funcție de intenția sistemului imunitar. De exemplu, imunitatea, o funcție esențială a sistemului imunitar, este

Scanned with OKEN Scanner

capacitatea noastră de a ne apăra împotriva agenților patogeni sau a altor intruși periculoși. Un agent patogen sau o toxină care pătrunde în sânge poate cauza inflamație, întrucât sistemul imunitar încearcă să elimine intrusul din corp. Pe de altă parte, răspunsul autoimun apare atunci când sistemul imunitar declanșează reacții inflamatorii împotriva propriului organism, așa cum se întâmplă în cazul pacienților diagnosticați cu artrită, care prezintă inflamație la nivelul articulațiilor.

La jumătatea anilor 1870, chimistul francez Louis Pasteur și medicul Robert Koch au lansat teoria germenilor[15], după ce au identificat niște microorganisme care puteau să pătrundă în corpul uman și să cauzeze diferite boli. Conceptele ulterioare referitoare la imunitate vor depinde de acceptarea teoriei germenilor: anume că bolile infecțioase sunt specifice și reproductibile, fiecare fiind cauzată de un agent patogen unic. Noțiunile medievale legate de umori și miasmele corelate cu starea de boală își vor pierde treptat credibilitatea, odată ce acest lucru va fi recunoscut.* Pasteur a ajuns să creeze[16] primul vaccin de succes din lume împotriva antraxului, slăbind bacteria care produce antrax prin căldură; el a folosit vaccinul pentru a-și proteja pacienții de această boală. Dar el nu știa *de ce* vaccinul său funcționa. Conceptul de imunitate — o forță primitivă binefăcătoare — nu apăruse încă.

Celulele imunitare, pe care Virchow le-a văzut pentru prima dată adunate la locul inflamației, se formează în măduva osoasă și se maturează în timus, un organ în formă de fluture, aflat la nivelul toracelui. Aceste celule formează conglomerate în organele

* Teoria miasmelor[17] susținea că gazele toxice provenite de la materia descompusă erau responsabile pentru apariția unei serii de boli.

Scanned with OKEN Scanner

sistemului imunitar, precum splina, ganglionii limfatici, amigdalele și pereții organelor cavitare precum intestinul și plămânii, unde se luptă constant cu molecule străine. Așa cum scria Eula Biss, percepția pe care o avem asupra sistemului imunitar „depinde extrem de mult de metafore, chiar și la cel mai tehnic nivel. Imunologii descriu activitățile celulelor noastre folosind termeni precum interpretare sau comunicare, atribuindu-le caracteristici specific umane“[18]. Celulele imunitare, precum personajele într-o carte de ficțiune, sunt complexe și prezintă nuanțe care se modifică odată cu trecerea timpului, dobândind noi nume și personalități, în timp ce știința se confruntă cu secretele naturii. Macrofagele sunt unele dintre celulele albe sangvine (leucocite) care au o importanță deosebită în inflamație, jucând un rol nu numai în imunitate, ci și într-o serie de boli cronice actuale. În povestea descoperirii acestor celule se află originea a ceea ce știința contemporană abia începe să scoată la iveală.

***

„Mergem la circ. Trebuie să vii cu noi!“ l-au rugat copiii. Era iarna lui 1882, iar zoologul rus Ilia Mecinikov închiriase o căbănuță aflată pe malul mării, în portul Messinei, un oraș situat la baza colinelor țuguiate ale Siciliei. Mecinikov îi iubea pe cei cinci copii, care erau surorile și frații mai mici ai soției sale, rămași orfani. Îi luase în grijă după moartea părinților Olgăi. Dar a refuzat invitația de a merge la circ și de a vedea maimuțele. Venise în Italia ca să se concentreze asupra unor viețuitoare mai mici, dar mult mai interesante pentru el.

Scanned with OKEN Scanner

Din cabana pe care o închiriase avea o priveliște largă asupra apelor albastre ca un cer senin, din strâmtoarea Messina. Dacă reușea să treacă de faleza neîngrijită, mărginită de clădiri dărăpănate, pescarii aveau să-i ofere animalele pe care și le dorea pentru cercetarea sa. În dimineața aceea, după ce familia a plecat, Mecinikov a rămas singur în sufrageria mică, în care se aflau un birou și un microscop, înconjurat de recipiente cu mostre de apă de mare proaspătă. Părul brunet și rebel îi cădea în ochi, peste ochelari, în timp ce stătea aplecat deasupra biroului. Avea 37 de ani.

Prin lentilele microscopului său, Mecinikov a examinat larva stelei-de-mare *Bipinnaria asterigera*. Aceste minuscule și fascinante larve de stea-de-mare, cu margini sinuoase, acoperite de mii de benzi ciliate, erau fascinant de spectrale, la fel de transparente ca apa din care proveneau. Când le privea, era ca și cum se uita într-o casă de sticlă. Când Mecinikov a adăugat câteva picături de carmin pe margini, unele „celule rătăcitoare" ale larvelor au înglobat colorantul respectiv și au devenit de un roșu intens. Văzuse acest tip de celule și în cazul altor animale nevertebrate, primitive, precum viermi, anemone-de-mare și bureți-de-mare, care populau mările de aproape un miliard de ani. Le văzuse și la meduze, ctenofore și sifonofore.

Mecinikov se gândea că aceste celule reprezentau un mecanism digestiv rudimentar al unor forme primordiale de viață. Dar, se întrebase el, de ce aceste celule se plimbă prin organisme precum larvele stelelor-de-mare, care deja secretau sucuri digestive pentru a descompune hrana? Și dacă înghit picături de colorant, atunci ce altceva mai pot consuma? Aveau cumva un scop mai înalt? Era atât de entuziasmat, încât a

Scanned with OKEN Scanner

început să bată camera la pas în lung și în lat. A plecat din cabană și a alergat spre țărmul mării, mergând pe marginea apei. Celulele acelea nu devorau doar hrana, ci și deșeurile. Erau saprofage, s-a gândit el. Elimină lucrurile nedorite. Poate chiar lucruri *dăunătoare*. Poate că acele celule speciale protejau organismul de intruși, constituind un tip de mecanism de autoapărare rudimentar. Această idee era atât de măreață, cu implicațiile pe care le presupunea, încât simțea că-l lasă fără suflare.

A alergat înapoi acasă, cu pasul greoi și părul ciufulit, făcându-și loc pe aleile pietruite și atrăgând privirile curioase ale menajerelor siciliene. În curtea din spatele cabanei sale se afla un mandarin care fusese împodobit pentru Crăciun. A luat câțiva spini de la trandafirii cu care fusese împodobit copacul și s-a dus în sufragerie, unde i-a inserat în pielea larvelor de stea-de-mare. Mecinikov a fost agitat toată noaptea aceea, așteptând să vadă rezultatele experimentului său.

A doua zi dimineață, când s-a uitat la microscop, a observat ceva ciudat: o multitudine de astfel de celule ale larvelor înconjuraseră din toate părțile spinii, izolându-i și împiedicându-i astfel să afecteze funcțiile larvei. A repetat experimentul folosind alte substanțe — lapte de capră, boabe de mazăre gătită, ouă de arici-de-mare și chiar și picături de sânge uman — și de fiecare dată celulele respective ingerau sau înconjurau obiectele străine. Apoi a examinat niște crustacee din genul Daphnia, infestate cu fungi. În cazul acestor animale, care erau la fel de transparente ca larvele de stea-de-mare, a observat cum celulele au ingerat spori de fungi în formă de ac. Aceasta nu era doar digestie, s-a gândit Mecinikov, ci mai degrabă o luptă pe viață și pe moarte[19] între specii, care avea loc la o scară

Scanned with OKEN Scanner

minusculă, un câmp de luptă împânzit de soldați care lansau atacuri coordonate, deliberate.

În primăvara aceea, în martie 1883, marele patolog Rudolf Virchow a venit la Messina pentru a urmări erupția Muntelui Etna. Virchow era un admirator al celebrului poet și filosof german Johann Wolfgang von Goethe, care escaladase muntele la finalul secolului al XVIII-lea. Fusese inspirat de teoria celulară care născuse în el dorința de a-și crea propria teorie măreață în domeniul medicinei. În momentul întâlnirii lor întâmplătoare în Messina, teoria celulară fusese lansată doar cu 20 de ani în urmă.

Mecinikov i-a explicat lui Virchow că celulele care „rătăceau" prin corpul larvei de stea-de-mare erau similare cu celulele albe din corpul uman. Zoolog până în măduva oaselor, Mecinikov se gândea că, în cazul în care ideile sale despre acele celule erau corecte, ele aveau să se regăsească de-a lungul arborelui filogenetic al regnului animal. Să înfigă un spin de trandafir într-o stea-de-mare era ca și cum ar fi făcut același lucru cu un ghimpe într-un deget de om, producând înroșirea și tumefierea acestuia, încălzire, durere și pierderea funcției, acele simptome emblematice ale inflamației. Celulele albe sau leucocitele, soldați miniaturali care se adună la locul inflamației și produc un puroi gălbui, se grăbesc să apere corpul de invadatori, fie că aceștia sunt obiecte străine, fie agenți patogeni.

Virchow observase cum celulele albe se adunau la locul inflamației, dar nu înțelesese care era funcția acestora. „Noi, patologii, suntem de părere că este tocmai opusul și transmitem mai departe acest lucru"[20], i-a spus el lui Mecinikov. „Microbii se află din abundență în leucocite și le folosesc drept căi de transport

Scanned with OKEN Scanner

pentru a fi diseminați prin corp.“ Majoritatea oamenilor de știință de la acea vreme erau de acord cu această idee. Inflamația era dăunătoare, o forță cu care trebuia să lupți și să o învingi (dicționarele medicale de la acea vreme descriau inflamația ca fiind „morbidă“). Mecinikov susținea însă contrariul[21], că forța centrală din spatele inflamației era, de fapt, benefică. Această idee era controversată și subversivă, o reminiscență a teoriei „forței curative intrinseci“ din vremea lui Hipocrate, o convingere specifică vitalismului care susținea că, de fapt, corpul are puteri magice și se poate autovindeca. Virchow era impresionat. Iată că exista o nouă teorie a mecanismului de apărare imunologică, una care plasa celulele în centrul acestui proces. Deși părea o teorie aparent ciudată, era formulată de un adevărat om de știință care putea să ofere argumente puternice pentru a-și susține ideile.

Prima teorie a imunității din epoca modernă a adus la un loc curente intelectuale disparate, printre care bazele celulare ale inflamației, studiate de patologi, și teoria germenilor, avansată de microbiologi. A luat naștere din bazele evoluționismului, pregătind un zoolog să-și facă intrarea în domeniul medicinei. Mecinikov avea 18 ani când a citit lucrarea lui Darwin, *Originea speciilor*, care l-a lăsat plin de admirație. Ideile lui Darwin despre selecția naturală, la fel ca teoria celulară a lui Virchow, au făcut posibilă o înțelegere mai amplă a organismelor, dincolo de teoria celor patru umori sau a echilibrului dintre niște forțe nebuloase care există în perfectă armonie, pentru a asigura sănătatea organismului. Dimpotrivă, ființele umane erau produși ai unor structuri și funcții imperfecte, modelate de forțe evolutive și nevoi biologice. Perfecțiunea era un scop greu de atins, modelat de procese naturale care jucau

Scanned with OKEN Scanner

un rol în medii competitive, ostile și impuneau adaptarea în vederea supraviețuirii.

Ideea de imunitate a lui Mecinikov corespundea acestei noi perspective care se concentra asupra modului în care un organism este definit de dificultățile evolutive. În cazul animalelor mai evoluate, cu tracturi digestive mai complexe, a presupus în mod corect că acele celule rătăcitoare luptă împotriva noilor amenințări, preluând roluri dincolo de capacitățile digestive vestigiale. El a numit aceste celule fagocite, din termenii greceşti *phago,* care înseamnă „a devora", și *cytos,* care înseamnă „celulă", numind procesul *fagocitoză.* Mai târziu, într-un studiu publicat într-un jurnal înființat de Virchow și care azi se numește *Virchows archiv,* a separat fagocitele în două clase. A denumit fagocitele mai mari *macrofage* sau „curățătorii mari", iar pe cele mai mici — *microfage* sau „curățătorii mai mici", cunoscute azi ca neutrofile.

Ambele tipuri de fagocite sunt celule albe care se deplasează rapid la locul infecției sau al leziunii, gestionând pierderile suferite și transformându-se într-un puroi ce formează o crustă atunci când mor. Dintre aceste două tipuri, neutrofilele au o perioadă de viață mai scurtă și se deplasează cu o viteză mai mare, fiind predominante în inflamațiile acute. „Macrofagele, care sunt mai mari și mai puțin mobile, joacă un rol important în digerarea elementelor slăbite sau moarte"[22], scria Mecinikov, subliniind că aceste celule nu doar luptă împotriva infecției, ci și mențin integritatea tisulară. Studiind procesul de metamorfoză a broaștelor, a observat că macrofagele digeră mușchii din coada unui mormoloc, îndepărtând astfel coada și alte organe larvare nefolositoare, în timp ce animalul trece printr-un proces de maturizare.

Scanned with OKEN Scanner

Într-o zi călduroasă de vară din august 1883, Mecinikov a susținut o prelegere istorică în marele amfiteatru al Universității Novorossiya, aflată în Ucraina, țara sa natală. Discursul intitulat „Despre forțele curative ale organismului" a reprezentat un prilej în care a prezentat pentru prima dată teoria imunității într-un spațiu public. La început a fost emoționat, în timp ce stătea în fața unui auditoriu numeros, dar treptat a devenit din ce în ce mai animat, gesticulând. „Protecția împotriva bolilor este una dintre cele mai importante chestiuni de care a fost mereu preocupată omenirea", a subliniat el, „prin urmare este firesc ca o mare atenție să fi fost acordată acesteia încă din cele mai îndepărtate timpuri."[23] A subliniat faptul că agenții patogeni au atacat organisme inferioare precum plante sau insecte cu mult mai mult timp în urmă decât au făcut-o în cazul oamenilor. Cum se protejau aceste organisme? „Fie că bacteriile pătrund (în corpul nostru) prin alveolele pulmonare, pereții tractului digestiv sau printr-o leziune la nivelul pielii", spunea el, „riscă să fie oriunde capturate de celulele rătăcitoare, care pot să le ingereze și să le digere." A adăugat și că ființele umane au „un întreg sistem de organe pentru digestia curativă", denumind jucătorii-cheie ai imunității, printre care splina, ganglionii limfatici și măduva osoasă. Celulele speciale din aceste organe, spunea el, luptă împotriva germenilor. Afirmațiile lui Mecinikov, exprimate la finalul secolului al XIX-lea, erau surprinzător de profetice. Dând dovadă de o intuiție ascuțită și bazându-se doar pe câteva experimente timpurii, el a venit cu conceptul de „sistem imunitar".

Frustrat din cauză că eforturile de a face cercetare în Rusia îi erau blocate de forțe politice sau de altă natură, a refuzat postul de șef de laborator al unei

Scanned with OKEN Scanner

clinici din St. Petersburg și a căutat refugiu în afara țării. Visa la „un oraș universitar mic și liniștit“[24] în care să lucreze. Mecinikov și-a îndreptat privirea către Germania mai întâi, acea superputere științifică pe care o admirase încă de când era mic copil, dar și-a schimbat părerea după ce l-a vizitat pe microbiologul german Robert Koch. Mulțumit să studieze agenții patogeni care cauzau diferite boli, Koch nu era deloc curios să afle cum răspund organismele în cazul unei invazii. El credea că bacteriile nu erau atacate și digerate de fagocite, ci că le foloseau pe post de incubatoare în care se puteau reproduce* și astfel a respins ideile lui Mecinikov.

Mecinikov a avut mai mult noroc în Paris, unde s-a întâlnit cu un alt om de știință pe care îl admira de multă vreme. „Am văzut un bărbat în vârstă, firav și mic de statură, cu semipareză pe partea stângă și niște ochi de un verde-deschis, mustață și barbă grizonante“[25], a povestit el, amintindu-și de prima întâlnire, din urmă cu aproape 30 de ani, cu Louis Pasteur, care suferise, între timp, un accident cardiovascular. „M-a primit cu multă căldură și imediat mi-a vorbit despre chestiunea care mă interesa cel mai mult, lupta pe care o duc organismele împotriva microbilor.“ O prietenie strânsă s-a dezvoltat între cei doi.

Ambii erau străini lumii medicinei — un zoolog și un chimist — și aveau o vastă cultură generală; interesele lor variate au oferit un teren fertil pentru influențare reciprocă, introducând idei controversate în domeniu. Războiul franco-prusac se încheiase în 1871, dar în perioada ce a urmat s-a dus o luptă încrâncenată între cele două școli de microbiologie

* Agenții patogeni, precum bacteriile și virusurile, se pot replica într-adevăr în macrofage și alte celule.

Scanned with OKEN Scanner

dominante — una condusă de Koch în Germania și cealaltă coordonată de Pasteur în Franța. Pasteur era bucuros să susțină un tânăr cercetător ale cărui idei fuseseră respinse în Germania și a afirmat că teoria fagocitară a lui Mecinikov era „extrem de originală și foarte creativă“[26], spunându-i: „M-am plasat imediat de partea ta, pentru că ani întregi am fost interesat de lupta dintre diverse microorganisme pe care am avut ocazia să le observ. Cred că ești pe drumul cel bun“[27].

Deși ura să locuiască într-un oraș mare și zgomotos, Mecinikov a fost cucerit de întâmpinarea călduroasă pe care i-o făcuse Pasteur și de generozitatea acestuia. Cercetătorul mai în vârstă s-a oferit să-l numească șeful unui laborator din cadrul Institutului Pasteur, nou construit pe Rue Dutot, la periferia Parisului, care fusese inaugurat în 1888 pentru a continua munca de cercetare a lui Pasteur legată de agenți patogeni și vaccinuri. Mecinikov nu bănuia că într-o bună zi avea să devină cel mai cunoscut cercetător din cadrul institutului sau că nu avea să mai părăsească vreodată locul acela, la propriu. (La solicitarea sa, cenușa avea să-i fie păstrată într-o urnă de marmură pe un raft, în bibliotecă.)

Parisul la final de secol al XIX-lea era cuprins de acel spirit *joie de vivre* specific pentru Belle Époque, fiind încă neatins de cele două războaie mondiale care aveau să urmeze. Când Mecinikov a ajuns în Paris, acesta era unul dintre primele orașe cu străzi iluminate electric, iar oamenii puteau admira edificiul din oțel care se înălța deasupra tuturor, inaugurat recent de arhitectul francez Gustave Eiffel — cea mai înaltă clădire din lume, rezultatul unui scurt și fericit moment de stabilitate al istoriei pariziene. Orașul era o Mecca culturală, scăldat în frumusețe și plin de surse de divertisment, inspirând idealuri creative. Guy de Maupassant

Scanned with OKEN Scanner

scria cu fervoare povestiri, intrând în cea mai prolifică perioadă a vieții sale, iar Émile Zola publica *Bestia umană*. Apăreau tot mai multe cafenele, iar Moulin Rouge și-a deschis ușile pentru public. Așa-numiții *flâneurs*, esteții îmbrăcați în pas cu moda vremii, care cutreierau străzile de plăcere, delectându-se pe îndelete cu împrejurimile. Mecinikov, pe de altă parte, în costumul său uzat, abia dacă acorda atenție tentațiilor orașului în timp ce venea și pleca grăbit din laborator, fiind complet absorbit de munca sa.

Petrecând următorii 25 de ani ca să-și apere teoriile, Mecinikov s-a confruntat cu nenumărate atacuri. Un celebru om de știință francez a considerat că teoria sa referitoare la imunitate era „un basm oriental“[28]. Patologul german Paul Baumgarten a subliniat faptul că majoritatea pacienților cu episoade repetate de febră își reveneau, cu toate că agenții patogeni se deplasau liberi prin fluxul lor sangvin, fără să fie atinși de fagocite care — așa cum susținea Mecinikov — puteau să-i combată. Mecinikov a răspuns la această acuzație explicând faptul că, în cazul acestor pacienți, fagocitoza avea loc într-adevăr, însă nu în sânge, ci în splină.

Apoi a fost publicat un nou studiu care aparent a reprezentat o lovitură dură pentru teoria fagocitară. În 1890, medicul german Emil von Behring, care se alăturase Institutului Koch din Berlin, și colegul său japonez Shibasaburo Kitasato au anunțat că serul sangvin — acea componentă a sângelui care nu conține celule, de culoare gălbuie — juca un rol esențial în sistemul de autoapărare al unui animal împotriva infecțiilor. Au imunizat iepuri împotriva tetanosului, injectând variante atenuate ale bacteriei care produce tetanos, similar cu ceea ce făcuse Pasteur în timpul protocoalelor sale de vaccinare. Dar Behring și Kitasato au mers

Scanned with OKEN Scanner

și mai departe. Au injectat șoareci cu ser provenind de la iepurii rezistenți la bacteria respectivă, după care le-au administrat o doză letală de bacterii, de 300 de ori mai mare. În mod surprinzător, șoarecii injectați cu serul de la iepurii rezistenți nu s-au îmbolnăvit și pur și simplu au început să alerge prin cuști. Șoarecii deja infectați cu bacteria respectivă, care sufereau de spasme musculare dureroase, urmau să moară în câteva ore. Dar, după ce li s-a administrat serul colectat de la iepuri, și-au revenit complet. Behring a repetat experimentul cu difteria, iar rezultatele au fost aceleași. „Sângele este un fluid cu totul remarcabil“[29], a scris el, încheind lucrarea cu un citat din *Faust* al lui Goethe.

Terapia cu ser a oferit o nouă explicație pentru imunitatea survenită în urma vaccinării — una bazată pe un soi de substanță protectoare din sânge. Și, spre deosebire de vaccinare, terapia cu ser putea să și vindece boala, nu doar să o prevină. Behring a numit teoria fagocitară a lui Mecinikov drept o „speculație metafizică“[30], una care se „baza pe forțele misterioase din interiorul celulei vii“.

În cele din urmă, în ciuda entuziasmului și a speranțelor inițiale, terapia cu ser avea să se dovedească ineficientă împotriva majorității bolilor. Dar Behring și Kitasato descoperiseră, fără să știe, anticorpii din ziua de azi, pe atunci numiți *antitoxine*. Făcând acest lucru, au pregătit terenul pentru o altă teorie a imunității, una care punea accent pe proprietățile curative ale fluidelor corporale, mai ales ale sângelui. Se numea *teoria umorală**, bazată pe ideea antică a

* Vechile teorii celulară și umorală din domeniul imunologiei se referă la primele observații despre fagocite și, respectiv, anticorpi. În prezent, sistemul imunitar dobândit este împărțit, de obicei, în două ramuri: imunitate mediată celular și imunitate umora-

Scanned with OKEN Scanner

umorilor vitale ale corpului, cu proprietăți vindecătoare. Teoria umorală va ajuta la conturarea unui tablou și mai complex al sistemului imunitar și al răspunsului inflamator.

Cele două facțiuni care lansaseră teorii ale imunității erau separate și spațial, nu doar de bariere politice: teoria fagocitară a lui Mecinikov fusese lansată în Franța, iar teoria serică a lui Behring, în Germania. La început, comunitatea științifică susținea puternic teoria umorală. În 1901, lui Behring avea să i se acorde Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină pentru munca sa în slujba elaborării teoriei serice. Conflictul care se declanșase între cele două tabere era puternic, ajungând la „un nivel de încrâncenare nemaiîntâlnit în domeniul științei, în acea vreme“[31], așa cum a observat Joseph Lister. Patologii și microbiologii din toată Europa publicau scrisori aprige în jurnale științifice, adresate lui Mecinikov. „Simțindu-mă mic ca un melc, mă ascundeam în cochilia mea“[32], avea să se lamenteze el mai târziu, după ce articolele aveau să-i fie refuzate.

Mecinikov era rus, un individ marginalizat, dar, când s-a alăturat grupului lui Pasteur, s-a trezit implicat într-o luptă între națiuni. Implicațiile războiului franco-prusac nu se vedeau doar pe câmpul de luptă, unde se duceau bătălii sângeroase, ci aveau ecouri și în jurnalele științifice. Nu era deloc întâmplător faptul că cei mai vocali critici ai lui Mecinikov proveneau din Prusia sau că cele două tabere erau divizate de aceleași bariere care duseseră și la separarea microbiologilor. În lucrarea sa, *Microbe Hunters*, Paul de Kruif a sugerat

lă. În acest caz, imunitatea dobândită mediată celular este asigurată de limfocitele T, în timp ce cea umorală este mediată de anticorpi, prezenți în serul pacienților.

Scanned with OKEN Scanner

că războiul din domeniul imunologiei ar fi putut contribui la declanșarea Primului Război Mondial.*

Acest conflict și-a pus amprenta asupra lui Mecinikov, afectându-i liniștea sufletească și somnul, dar, ca răspuns la toate acestea, el a muncit mai mult ca niciodată, desfășurând experimente noi. Asistenții săi l-au ajutat să cultive tot felul de microorganisme în incubatoare, căutând pe la ferme și prin mlaștini o varietate de animale — broaște, salamandre, gândaci, scorpioni, muște și șopârle — pentru a le infecta. A studiat rolurile fagocitelor în cazul a numeroase infecții de natură bacteriană, inclusiv antrax, erizipel, tifos și tuberculoză. Avea tot sprijinul prestigiosului Institut Pasteur, iar Louis Pasteur stătea neclintit de partea lui, o legătură pentru care Mecinikov avea să fie profund recunoscător mereu. În toamna anului 1895, avea să alerge cu inima sfâșiată spre Pasteur, care se afla pe patul de moarte.

Faptul că și-a adus aminte de formele de viață simple care au stat la baza teoriilor sale l-a ajutat pe Mecinikov să rămână pe linia de plutire. „Când această teorie a fost atacată din toate părțile și m-am întrebat, în cele din urmă, dacă nu am luat-o cumva pe calea greșită, tot ce a trebuit să fac a fost să-mi amintesc de boala provocată de fungi crustaceelor *Daphnia*, ca să-mi dau seama că tot ce spusesem era valid“[33], a scris el mulți ani mai târziu.

---

* Microbiologul Paul de Kruif sugerează în cartea sa, *Microbe Hunters*, că tensiunile din domeniul imunologiei ar fi putut contribui la declanșarea Primului Război Mondial, dar poate că merge prea departe, așa cum notează și specialistul în istoria științei Arthur Silverstein. Silverstein scrie că „pare probabil ca, într-o mică măsură cel puțin, tensiunile din domeniul imunologiei să fi reprezentat unul dintre ecourile continue ale războiului franco-prusac din 1870“.

Scanned with OKEN Scanner

În timp ce se străduia să-și apere fagocitele, astfel încât să nu fie devorate de comunitatea științifică, Mecinikov a început să analizeze rolul lor în organism din perspectiva unui vechi fenomen care-i rămăsese în minte încă din perioada petrecută în Messina. Deși majoritatea patologilor și alți oameni de știință continuau să susțină că inflamația era complet dăunătoare, o amenințare pentru organism[34], Mecinikov a susținut cu voce tare că rolul inflamației era acela de a ajuta, de a crea o nouă noțiune de individualitate. În aceasta consta puterea inflamației, ideea că, de fapt, corpul putea să declanșeze un război intern pentru a se apăra împotriva invadatorilor. A studiat evoluția procesului inflamator de-a lungul filogenezei — de la organisme unicelulare la oameni. În cazul tuturor organismelor, fagocitele — macrofage și microfage — digerau moleculele străine, participând în mod activ la procesul inflamator. În cazul animalelor mai complexe, vasele de sânge serveau drept mijloace de transport prin care fagocitele și alte celule albe puteau să ajungă în zonele afectate.

Dar evoluția crease o armă imperfectă, susținea el, una care se schimba ca reacție la factorii de mediu. Viteza, nu precizia, era esențială din moment ce formele de viață primitive căutau să prevină atacuri letale. Astfel, inflamația, forța vindecătoare, avea tendința de a produce pagube colaterale — mai puține mecanisme de control competente decât funcții declanșatoare. „Forța vindecătoare a naturii, dintre care cel mai important element este răspunsul inflamator, nu este încă perfect adaptată scopului pe care îl are“[35], sublinia Mecinikov într-o prelegere susținută în 1891, la Institutul Pasteur.

În timp ce Mecinikov a rămas fascinat de macrofage, „un excentric strălucit“[36] cu o pasiune pentru trabucuri

Scanned with OKEN Scanner

a lucrat din greu pentru a consolida teoria umorală a imunității, într-o tabără rivală din Germania. Paul Ehrlich, care a lucrat în laboratorul lui Robert Koch, nu era prea interesat de artă, poezie sau muzica vremii, ci era absorbit de tot felul de jurnale medicale — pe care le citea de plăcere — și de romanele polițiste cu Sherlock Holmes. Ca tânăr medic, pasiunea sa pentru chimie îl făcuse să facă experimente cu o multitudine de coloranți textili care ajungeau în laboratorul său datorită industriei înfloritoare a coloranților din Germania. Colegii săi râdeau de el când îi vedeau mâinile pătate în culorile curcubeului și ocazional chiar și fața. Ehrlich a decis să folosească acești coloranți pentru a însemna celulele animale, sperând că așa o să fie identificate mai ușor la microscop.

Spre surprinderea sa, au făcut mai mult de atât. Unii coloranți pătrundeau doar în anumite celule sau în anumite părți din celulă, lăsând neatinse celelalte elemente, evidențiind clar anumite structuri, ca niște beculețe într-un brad de Crăciun. Ehrlich și-a folosit aptitudinile ca să creeze metode accesibile pentru colorarea a diferiți agenți patogeni și celule, descoperind, în cele din urmă, o modalitate de a vizualiza la microscop bacilul tuberculozei mai bine decât o făcuse Koch. De asemenea, a putut să identifice diferite tipuri de leucocite — limfocite, bazofile, eozinofile și neutrofile, denumite după capacitatea lor de a absorbi coloranți bazici, acizi sau neutri — și a ajutat la crearea domeniului hematologiei.

Ehrlich a devenit obsedat de ideea de bază care se afla în spatele experimentelor cu coloranți. Coloranții erau selectivi, căutând o țintă specifică înainte de a pătrunde în molecule, ca o cheie care se potrivește în lacăt. Dacă lumea biologică era plină de astfel de

Scanned with OKEN Scanner

relații precise, și-a zis el, acest lucru ar fi putut fi extrapolat pentru a explica mecanismele imunității? Ideea era revoluționară. Ehrlich a propus o teorie pentru a explica *de ce* sângele era un fluid atât de important în experimentele lui Behring. El a introdus termenul de *Antikörper*[37], adică „anticorp". Anticorpii, a spus el, erau proteine din sânge, produse de celule. Puteau să atace anumiți agenți patogeni, toxine sau alte substanțe străine, datorită unui mecanism de potrivire de tip lacăt–cheie. Secretul era reprezentat de un mic „zăvor"[38] care le permitea să se atașeze de aceste molecule și să le dezarmeze, împiedicând supraviețuirea lor în corp. În viziunea lui Ehrlich, anticorpii aveau mai multe brațe, cu numeroși „receptori" pentru legarea de moleculele străine. Limitările tehnologice din acea vreme nu au permis vizualizarea acestor interacțiuni, dar Ehrlich și-a folosit imaginația pentru a-și ilustra ideile cu desene realiste, care au convins o generație întreagă de oameni de știință că puteau „să vadă" într-adevăr molecula anticorp, în forma literei Y, în acțiune. A comparat receptorii unei molecule-anticorp cu perișorii lipicioși de pe brațele plantelor carnivore din genul *Drosera*[39], desenând pe orice lucru găsea la îndemână: pe ușile și pe pereții biroului său, pe mânșeta celui care îl asculta și chiar și pe fețe de masă.*

* Ehrlich denumise inițial receptorii anticorpilor „lanțuri laterale". Deși multe dintre particularitățile[40] teoriei lanțului lateral s-au dovedit, în cele din urmă, a fi incorecte, teoria a influențat în mod semnificativ viitoarele generații de cercetători. Acum știm că anumite limfocite B sunt celulele producătoare de anticorpi ale sistemului imunitar. Fiecare tip de limfocite B produce un anticorp cu un vârf unic, de care se atașează un antigen. Forma fiecărui vârf este determinată de rearanjamente aleatorii ale genelor care creează anticorpii. Limfocitele B care produc anticorpi ce se pot atașa de celule sănătoase sunt distruse sau inactivate.

Scanned with OKEN Scanner

Descoperirea anticorpilor a înclinat balanța în favoarea teoriei umorale a imunității, îndepărtând domeniul imunologiei de teoria celulelor rătăcitoare, a lui Mecinikov, și apropiindu-l de cel al chimiei, axându-se pe interacțiunea dintre molecule — componentele minuscule care formează celulele. Ehrlich a introdus o cuantificare riguroasă în cercetările legate de domeniul imunologiei, desfășurând studii clinice pentru toxina difterică și anticorpii antidifterici cu scopul de a stabili doze standard, care să fie folosite în tratamentul acestei boli. Munca sa de cercetare a demonstrat că anticorpii erau mai mult decât o imagine abstractă: erau entități care puteau fi măsurate și controlate într-un experiment realizat în eprubetă. Acest lucru i-a determinat pe cei mai mulți imunologi să prefere anticorpii în locul fagocitelor greu de „prins". Dintr-odată, cercetătorii tineri și în vârstă deopotrivă au început să lucreze cu anticorpi. În anii 1890, au fost descoperiți în mod regulat noi și noi anticorpi împotriva a diferite microorganisme, iar Ehrlich a devenit noua imagine a conceptului de imunitate umorală, care părea să câștige un război ce dura de multă vreme.

Mecinikov a deplâns soarta macrofagelor sale, celulele devoratoare care au fost date uitării în ciuda tuturor eforturilor lui de a le conferi un statut cert în domeniul imunologiei. În 1896, comentând pe marginea luptei legendare dintre școlile de gândire opuse reprezentate de Mecinikov și Ehrlich, celebrul chirurg Joseph Lister a remarcat următorul lucru: „Dacă a existat vreodată un capitol romantic în domeniul patologiei, cu siguranță a fost cel referitor la teoria imunității"[41]. Însuși Mecinikov era un personaj romantic, asemănător unui erou dostoievskian, sensibil, pesimist și înclinat spre depresie. El reflecta, poate,

Scanned with OKEN Scanner

pesimismul mai profund apărut în timpul secolului al XIX-lea, un sentiment născut din frica de bolile și decesele frecvente în fața cărora omenirea nu avea, în mare parte, nicio putere.

Dar în 1908, într-o mișcare surprinzător de profetică, un comitet din Stockholm le-a acordat lui Mecinikov și lui Ehrlich, deopotrivă, Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină, o onoare pe care aveau să o împartă „ca recunoștință pentru munca lor de cercetare depusă în domeniul imunologiei". Reținerea comitetului de a se alătura vreuneia dintre tabere a fost o decizie prudentă, care a anticipat noile descoperiri din anii viitori. A fost o mișcare determinată parțial de modesta reînviere a interesului față de macrofage după ce microbiologul britanic Almroth Wright, inspirându-se din ambele teorii ale imunității, celulară și umorală, a demonstrat că anumite proteine din sânge, numite opsonine, se leagă de substanțele străine, făcându-le să fie mai ușor de ingerat de către macrofage. (Teoria lui Wright era atât de populară, încât a fost prezentată în piesa prietenului său apropiat, George Bernard Shaw, *The Doctor's Dilemma*.) Dacă cele două tabere ar fi încetat să se mai saboteze reciproc, atunci poate că ar fi ajuns la concluzia corectă că imunitatea celulară și cea umorală erau cele două fețe ale aceleiași monede — care colaborau, în timp ce cercetătorii care le descoperiseră nu au reușit să o facă.

***

Elementele esențiale ale sistemului imunitar și răspunsul inflamator, propuse pentru prima dată de Mecinikov și Ehrlich, modelate de o imaginație bogată și de experimente rudimentare, sunt valabile și în

Scanned with OKEN Scanner

ziua de azi. Acum știm că imunitatea este împărțită în două ramuri majore: imunitatea înnăscută și imunitatea dobândită (specifică sau adaptativă). Un răspuns inflamator poate implica una dintre aceste ramuri — sau pe ambele. Imunitatea înnăscută* este primul mecanism de apărare împotriva amenințărilor externe. Barierele sale inițiale sunt fizice și chimice deopotrivă, precum straturile epidermice sau orificiile organismului care se deschid în tracturi (lumenurile) — tractul respirator, genital sau intestinal — căptușite cu lichide protectoare, aderente. Imunitatea înnăscută include și firele de păr de pe corp, sprâncenele, nările și chiar și genele. Apărarea este asigurată prin secreții corporale precum mucus, bilă sau sucuri gastrice. Sau salivă, transpirație și lacrimi. Este constituită din cele mai rudimentare mecanisme de apărare, cele pe care le aveau și strămoșii noștri primordiali, și este forța principală din spatele inflamației acute.

Inflamația acută apare repede și dispare la fel, în mod normal după câteva zile în care corpul se luptă cu moleculele străine în timp ce încearcă să minimizeze leziunile tisulare. Fagocitele, printre care neutrofilele și macrofagele, se grăbesc să ajungă la locul leziunii, ingerând agenții patogeni, celulele distruse și alte molecule străine. Alte tipuri de leucocite, precum bazofilele sau eozinofilele, se pot alătura acestora. Cele patru semne esențiale ale inflamației, consemnate de Celsus — roșeață, căldură, tumefiere și durere — însoțesc, de obicei, inflamația acută. În cazul țesuturilor lezate, vasele de sânge se dilată și crește fluxul sangvin, ceea ce produce înroșire și căldură locală. Pereții

* Celulele care asigură imunitatea înnăscută sunt macrofagele, neutrofilele, celulele dentritice, eozinofilele, bazofilele, mastocitele și celulele NK (*Natural Killer*).

Scanned with OKEN Scanner

vaselor inflamate devin mai poroși, mai permeabili, permițând celulelor inflamatorii, proteinelor și fluidelor să pătrundă în țesuturi, ceea ce duce la apariția tumefacțiilor și pune o presiune dureroasă pe terminațiile nervoase. Sistemul de coagulare se activează, ceea ce duce la îngroșarea sângelui din cauza trombocitelor — fragmente mici, incolore, care agregă — și a altor substanțe speciale din proximitate.

Imunitatea dobândită, care presupune mecanisme de apărare ce există doar la vertebrate, are o complexitate mai mare și o viteză de reacție mai mică, dar ținte mai specifice. Jucătorii esențiali sunt limfocitele — celule albe, rotunde și mici, împărțite în limfocite B și limfocite T.* Limfocitele B exprimă pe suprafața lor celulară anticorpi care se pot atașa de anumiți antigeni, molecule care sunt capabile să stimuleze un răspuns imun. Antigenii pot fi prezenți în toate tipurile de substanțe străine, printre care microorganisme, toxine, componente alimentare, țesuturi provenind de la alți indivizi (precum organe transplantate) și chiar și celule canceroase. Limfocitele T au diferite personalități, precum limfocitele *T helper,* care participă la activarea altor celule ale sistemului imunitar, și limfocitele *T killer,* care se concentrează pe eliminarea agenților patogeni.

Din multe puncte de vedere, distincția dintre imunitatea înnăscută și cea dobândită este superficială — cele două sunt în mod inextricabil corelate. Dacă un microorganism periculos reușește să pătrundă în corp, se va confrunta prima dată cu mecanismele de apărare ale imunității înnăscute: neutrofile, macrofage și alte celule care se grăbesc spre locul inflamației pentru a repara leziunile. Dar, în cele din urmă, aceste celule

* În categoria limfocitelor nu intră doar limfocitele B și T responsabile de imunitatea dobândită, ci și celulele NK responsabile de imunitatea înnăscută.

Scanned with OKEN Scanner

responsabile de imunitatea înnăscută pot solicita ajutor din partea celorlalte implicate în imunitatea dobândită, mai specializate. Se deplasează spre un ganglion limfatic din apropiere sau spre splină, unde prezintă fragmente din agentul patogen altor celule imunitare, determinând anumite celule să se deplaseze la locul infecției. Vasele limfatice, prin care circulă un lichid de un galben clar și care sunt distribuite în tot corpul însoțind vasele sangvine, transportă celulele imunitare la ganglioni. În timp, limfocitele B secretă anticorpi specifici în sânge, al căror scop este să neutralizeze agentul patogen. Acești anticorpi vor rămâne în corp și vor recunoaște agentul patogen dacă va pătrunde din nou, o memorie biologică remarcabilă, care explică, în mare parte, succesul vaccinărilor.

Dacă agenții patogeni sau substanțele străine persistă, dacă leziunea nu este reparată sau dacă răspunsul autoimun și reacțiile alergice persistă, inflamația poate deveni cronică și poate dura luni sau chiar ani, distrugând țesuturile. În timp ce neutrofilele și — într-o proporție mai mică — macrofagele sunt prezente în inflamația acută, limfocitele și macrofagele predomină în inflamația cronică.

Macrofagele, la fel ca toate celulele sangvine, se formează în măduva osoasă, un țesut cu structură aerată, care se găsește în interiorul oaselor. Au nume și caracteristici unice, în funcție de localizarea lor în organism: monocitele imature din măduva osoasă și sânge, care așteaptă să fie solicitate în țesuturi și organe; celulele Kufner din ficat și macrofagele alveolare; celulele microgliale din creier și osteoclastele din oase; celulele Hofbauer din placentă și celulele din pulpa roșie a splinei. Tatuajele își datorează existența macrofagelor din piele, care înglobează cerneala. Când aceste

Scanned with OKEN Scanner

macrofage mor, regurgitează cerneala, care este preluată de noi macrofage și astfel tatuajul se păstrează.

Călătoria spre mașinăria internă a inflamației expune o istorie febrilă a principalelor celule și reacții din spatele forței binevoitoare a imunității. Cu toate acestea, este evident că aceste elemente pot, de asemenea, să nu apere corpul, determinând dizabilitate sau chiar moarte. Răspunsul autoimun a fost considerat cândva o oroare de neimaginat, atât de mare, încât oamenii de știință nu au îndrăznit să considere că era ceva posibil în lumea naturală.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

Horror Autotoxicus

Ceea ce aprecia Jay la dr. Carter era discursul său precis, laconic. Nu era loc de speranțe false sau de afirmații nerealiste. Carter, profesor de reumatologie la Universitatea din Chicago, era un cunoscut specialist în bolile inflamatorii musculare, al cărui laborator de cercetare se concentra pe îmbunătățirea tratamentelor pentru pacienții cu afecțiuni autoimune. Purta un costum negru și o cravată asortată, iar mustața albă îi era tunsă simetric. Până în acel punct, la trei luni de când se îmbolnăvise, Jay fusese consultat deja de un neurolog și de un reumatolog, dar în continuare nu avea un diagnostic clar. Carter nu mai întâlnise până atunci o boală ca a lui Jay. În timp ce-i examina mușchii slăbiți, prin corsetul rigid pe care îl purta, s-a întrebat dacă nu cumva aceasta era, de fapt, o altă față a autoimunității.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul imunitar face diferența între organismul pe care îl deservește (*self*) și materia care este străină corpului (*non-self*) — benignă sau nu — prin intermediul moleculelor de identificare denumite antigeni. Aceștia nu sunt exprimați doar pe particulele străine, permițând atașarea anticorpilor de ei, ci se găsesc și pe suprafața tuturor celulelor — o extensie a teoriei lui Ehrlich, care a ieșit la iveală în ultimii ani. Agenții patogeni și alte particule *non-self* prezintă molecule de identificare străine pe suprafețele lor, ceea ce ajută sistemul imunitar să le recunoască și să le neutralizeze. Bolile autoimune pot implica un răspuns atât din partea imunității dobândite, cât și din partea imunității înnăscute. Cu toate acestea, în cazul unei boli autoimune obișnuite, sistemul imunitar reacționează împotriva unui antigen propriu, care este prezent în mod normal în corpul gazdei. Inflamația acută, un mecanism de apărare benefic atunci când vine vorba de gestionarea unor situații precum infecții sau răni, se transformă într-o forță cronică, distructivă în procesul de instalare a răspunsului autoimun.

Dacă cele patru semne cardinale ale inflamației consemnate de Celsus — roșeață, căldură locală, tumefiere și durere — însoțesc, de obicei, inflamația acută, acea *functio laesa* a lui Virchow este singurul semn universal întâlnit în majoritatea proceselor inflamatorii. În cazul multor boli autoimune, inflamația este bine ascunsă, neputând fi identificată cu ochiul liber, dar pierderea funcției, care este depistată în cadrul unei examinări fizice sau cu ajutorul analizelor medicale, este un semn îngrijorător al unui dezastru preexistent. Distrugerea celulelor producătoare de insulină din pancreas pe fond autoimun cauzează deficit de insulină și creșterea

Scanned with OKEN Scanner

glicemiei, ducând la diabet zaharat de tip I.* În cazul sclerozei multiple, inflamația afectează nervii cervicali și măduva spinării, determinând disfuncții neurologice. Pe de altă parte, poliartrita reumatoidă, o afecțiune în cazul căreia sistemul imunitar atacă articulațiile, poate determina simptome vizibile — roșeață, căldură locală, umflarea articulațiilor și durere.

Analizând dosarul medical al lui Jay, Carter nu a reușit să găsească vreun tipar care să indice una dintre bolile musculare autoimune cunoscute. Jay își pierduse o parte critică din funcția musculară din zona cefei în urma a ceea ce părea să fie o criză bruscă. Niște reacții inflamatorii insidioase la nivelul diafragmei și al mușchilor gâtului îi cauzau probleme de respirație și de deglutiție. Electromiografia și testul pentru măsurarea vitezei de conductibilitate nervoasă, care analizau cât de bine funcționau fibrele musculare și nervoase, au confirmat că problema era mai mult la nivelul mușchilor lui Jay, decât la nivelul nervilor. Testele de laborator au scos la iveală un nivel ridicat de creatinkinază, un indicator al leziunilor musculare identificat în bolile autoimune musculare. Cu toate că antrenamentele fizice solicitante pot, de asemenea, să determine creșterea nivelului de creatinkinază prin producerea de microfisuri în fibrele musculare, pe care corpul le poate regenera pe măsură ce mușchii se dezvoltă, aceste creșteri sunt, de regulă, moderate și scurte — astfel că antrenamentul solicitant nu putea fi o explicație probabilă pentru boala lui Jay, date fiind gradul de severitate și durata dizabilității sale.

* Deși termenul de „diabet zaharat" cuprinde ambele tipuri, tipul I și tipul II, pe parcursul acestei cărți este folosit pentru a face referire în mod predominant la diabetul zaharat de tip II, cel mai frecvent tip de diabet din lume. Aceste două tipuri de diabet zaharat sunt discutate mai detaliat în Capitolul 5.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de nivelul ridicat de creatinkinază, nu existau însă alte indicii care să sugereze un răspuns autoimun. Analizele de sânge ale lui Jay nu au relevat un nivel ridicat de autoanticorpi specifici — anticorpi care să atace propriile țesuturi. Biopsia unui mușchi din zona gâtului lui Jay a arătat că celulele sale musculare era moarte sau pe moarte, dar inflamația — cu infiltrarea evidentă a celulelor imune — era minimă, probabil din cauză că luase destul de mult timp prednison, un corticosteroid puternic. Cu toate acestea, indiciile pentru construirea unui caz de boală autoimună erau puține. Poate că mușchii lui Jay se deteriorau pur și simplu din cauza unei afecțiuni genetice, așa cum se întâmplă în cazul pacienților cu distrofie miotonică, pentru care nu există tratament.

Dar, în ciuda dovezilor echivoce, Carter avea o bănuială că inflamația juca un rol în toate acestea. Știa că răspunsul autoimun era un adversar capricios și complex, o furtună perfectă declanșată de factori de risc genetici și de mediu deopotrivă. Autoanticorpii sau inflamația evidentă pot să nu fie mereu prezente sau depistate prin intermediul analizelor medicale disponibile. Uneori, factorul declanșator este cunoscut, ca în cazul bolii celiace, o afecțiune autoimună gravă, în cazul căreia ingestia glutenului determină leziuni intestinale. Alteori, rămâne un mister. Ora petrecută la sală, în care ți-ai sucit corpul în fel și chip, o plimbare în canicula verii, un agent patogen necunoscut care a trecut de barierele de apărare slăbite: aceste scenarii întâmplătoare — sau zeci de alte astfel de scenarii — ar fi putut să se combine pentru a deturna sistemul imunitar al lui Jay.

În timp ce examina gâtul pacientului și revedea radiografiile, lui Carter îi era clar că mușchii își pierduseră

Scanned with OKEN Scanner

funcționalitatea în mod irevocabil și într-o proporție mare, determinând o stare de slăbiciune semnificativă. Mai rău, țesuturile se distrugeau în continuare, din moment ce nivelul de creatinkinază al lui Jay era încă ridicat. Carter știa că trebuia să vină cu un plan — unul inspirat din experiența sa clinică de zeci de ani, în care tratase boli autoimune complexe și vagi — și să acționeze repede. Se anunța o luptă anevoioasă. Chiar dacă presupusa inflamație putea fi controlată, nu putea spune dacă Jay avea să-și redobândească vreodată suficient de mult din forța musculară pentru a renunța la corset sau dacă avea să mai apară vreun astfel de episod. Dacă s-ar fi declanșat din nou, sistemul imunitar avea să atace cele mai vulnerabile locuri din corp. Inflamația avea să graviteze spre zonele traumatizate, patologice sau suprasolicitate, precum un mușchi care fusese lezat anterior sau alte zone afectate — sau zone în care sistemul imunitar însuși era vulnerabil sau nefuncțional. Și nu aveai cum să-i anticipezi capriciile sau să te aperi împotriva acestora. Era cel mai îngrozitor tip de adversar.

***

Inflamația, protecția noastră naturală împotriva factorilor dăunători în contextul imunității, implică plata unui preț — unul care ne arată imperfecțiunile crunte ale lumii biologice, o realitate determinată de existența presiunii selecției naturale, în locul unui creator extrem de inteligent. Mecinikov a admis faptul că inflamația, care, în general, conferă un beneficiu global organismului-gazdă, poate să producă, de asemenea, leziuni tisulare. Armata de macrofage avea rolul de a devora invadatorii sau de a îngloba celulele

Scanned with OKEN Scanner

moarte și resturile celulare, participând la transformarea și regenerarea diferitelor țesuturi. Dar el credea că macrofagele jucau și un rol în procesul de îmbătrânire, determinând ridarea pielii și albirea părului, precum și o reducere a funcției neurologice și a altor organe, idei pe care știința modernă le susține.

Ehrlich, pe de altă parte, refuza să creadă că exista un declin evolutiv pentru anticorpi, care se atașau de molecule străine printr-un mecanism specific de tip lacăt–cheie. În 1900, împreună cu colegul său Julius Morgenroth, a anunțat că, în urma injectării unor capre cu propriile hematii, organismele acestora nu au putut produce anticorpi. Ehrlich se confrunta cu o întrebare: cum anume sistemul imunitar putea să facă distincția între *self* și *non-self*, să atace invadatorii în timp ce tolera constituenții propriului corp? El a concluzionat că, de fapt, organismul avea o aversiune de a-și produce rău, scriind următoarele:

> „Organismul posedă anumite tactici prin care răspunsul imun, declanșat atât de ușor de toate tipurile de celule, este împiedicat să acționeze împotriva propriilor componente și astfel permite apariția autotoxinelor, prin urmare am putea fi îndreptățiți să discutăm despre *horror autotoxicus* din organism."[1]

Horror autotoxicus, celebra maximă a lui Ehrlich, a produs o reacție imediată. De ce un sistem imunitar, care a evoluat în decursul timpului pentru a proteja un organism, încerca să-l distrugă? Ideea de autodistrugere apărută ca urmare a proceselor fiziologice care nu mai funcționau cum trebuie nu era nouă. În 1887, patologul francez Charles Bouchard propusese teoria

Scanned with OKEN Scanner

„autointoxicării"[2], care susținea că produșii toxici formați în intestin după o digestie necorespunzătoare puteau provoca o multitudine de boli. În anii de dinaintea Primului Război Mondial, s-au scris sute de articole științifice despre autointoxicare. De exemplu, se credea că autointoxicarea determinată de staza intestinală sau de intestinul leneș era responsabilă pentru o arie largă de simptome, de la oboseală la epilepsie, iar tratamentul consta în îndepărtarea chirurgicală a colonului. În acest context, când interesul său față de autointoxicație ajunsese la apogeu, Ehrlich a început să ia în calcul autoimunitatea.

El nu a negat în mod explicit existența autoanticorpilor. Câțiva oameni de știință, inclusiv cei de la Institutul Pasteur din Paris, demonstraseră că se pot secreta anticorpi împotriva unei mari varietăți de celule normale din corp. Dar, în mod surprinzător, Ehrlich a tras concluzia că autoanticorpii, chiar dacă erau prezenți, nu puteau să atace gazda. „O autotoxină... una care degradează celulele organismului în care s-a format, nu există așa ceva"[3], a scris el. Ideea de autotoxicitate era atât de înfiorătoare, încât nu putea să găsească o explicație pentru aceasta în mintea lui rațională.

Dată fiind mai ales popularitatea ideii de imunitate mediată de anticorpi în fața macrofagelor lui Mecinikov, această teorie a lui Ehrlich a avut o influență foarte mare la începutul secolului XX. Din cauza noțiunii de *horror autotoxicus*, care respingea vehement faptul că trebuia să existe un preț biologic de plătit pentru beneficiile pe care anticorpii le conferă, oamenilor de știință le-a fost greu să accepte realitatea autoimunității pentru mai bine de 50 de ani.

Cu toate acestea, unii cercetători au îndrăznit să speculeze pe baza existenței bolilor autoimune. În 1904,

Scanned with OKEN Scanner

medicii vienezi Karl Landsteiner și Julius Donath au studiat o boală rară denumită hemoglobinurie paroxistică la frig, unul dintre primele sindroame hemolitice sau boli hematologice care au fost recunoscute din punct de vedere clinic. La câteva minute sau ore după ce erau expuși la temperaturi scăzute, pacienții afectați descopereau că li se schimba culoarea urinei de la galben clar la roșu-închis sau maro. Se confruntau, de asemenea, și cu febră, tulburări gastrice, dureri de membre și de spate, iar episoadele reapăreau la fiecare expunere la frig. În cazul hemoglobinuriei paroxistice la frig, hematiile care circulă prin vasele de sânge sunt degradate. Hemoglobina, acea proteină existentă în celulele sangvine și responsabilă de transportul oxigenului, ajunge în urină. În experimente atent controlate, Landsteiner și Donath au demonstrat că anumiți autoanticorpi care circulau prin vasele sangvine ale acestor pacienți erau componentele distructive. Când pacienții erau expuși la frig, acești anticorpi se atașau de anumiți antigeni ai hematiilor. Mai târziu, atunci când se încălzeau, membranele hematiilor se spărgeau.

Odată ce Landsteiner și Donath au publicat rezultatele experimentului lor, chiar și Ehrlich a trebuit să accepte faptul că hemoglobinuria paroxistică la frig era o excepție de la regulă, că niște celule imunitare disfuncționale atacaseră în mod eronat organismul-gazdă. Era prima descoperire a unei afecțiuni autoimune la oameni, o descriere clară a unui autoanticorp distructiv, care produce pagube serioase, întorcându-se împotriva propriului organism. Această descoperire a reprezentat o fisură în măreața teorie a lui Ehrlich, o fisură mică la început, dar gata să fie extinsă de generații de oameni de știință interesați de aspectele mai întunecate ale imunologiei.

Scanned with OKEN Scanner

***

În cazul afecțiunilor alergice — un alt preț de plătit pentru inflamație — au existat inițial piedici ideologice similare față de ideea de reactivitate imună împotriva propriului organism, atunci când au fost aduse în discuție în acest mediu științific ostil. În reacția alergică, sistemul imunitar atacă molecule care sunt, în general, inofensive pentru majoritatea oamenilor, cum ar fi alimente, agenți de mediu (ca polenul sau particulele de praf) și medicamente, producând inflamație. Pot fi implicate o multitudine de proteine și celule inflamatorii, printre care anticorpi. Simptomele pot fi moderate sau letale, variind de la probleme precum hipersecreție nazală sau oculară la dispnee, hipotensiune arterială și chiar deces.

Interesul pentru bolile alergice a crescut în timpul „epocii de aur" a imunologiei, în deceniile dinaintea Primului Război Mondial, ani în care s-a pus baza multor subspecializări viitoare din domeniul imunologiei. Dar primele observații au fost trecute cu vederea. În anii 1880, Robert Koch, care observase că inoculările cu bacilul tuberculozei puteau să producă o reacție inflamatorie cutanată, a pus aceste descoperiri pe seama unui exces local de toxine bacteriene, și nu pe seama vreunui alt component al răspunsului imun. Emil von Behring a vorbit despre „hipersensibilitatea" la toxina difterică în cazul porcușorilor de Guineea care fuseseră imunizați, dar a decis că era o „reacție paradoxală"[4], provocată exclusiv de toxine. Prin urmare, nu a fost deloc surprinzător faptul că pionierii din acest domeniu, cei care s-au aventurat pentru prima dată să sugereze că reacțiile ar putea să fie o parte esențială din răspunsul imun, nu au provenit din grupul lui Ehrlich

Scanned with OKEN Scanner

sau dintre cei care susțineau imunologia clasică. Paul Portier și Charles Richet, care au descris pentru prima dată în 1902 termenul de anafilaxie[5] — o reacție alergică acută, posibil letală —, erau fiziologi.

În ciuda studiului lui Landsteiner și Donath despre hemoglobinuria paroxistică la frig, entuziasmul pentru studierea autoanticorpilor și a bolilor autoimune, a fațetelor necunoscute ale inflamației a continuat să scadă după Primul Război Mondial. Cu toate acestea, interesul pentru molecula de anticorp a persistat. După război, în domeniul imunologiei s-au produs schimbări. Primii 30 de ani s-au petrecut sub aripa protectoare a celor interesați de biologie și medicină, în încercarea de a descoperi misterele legate de cauzele bolilor și prevenția acestora. În timp ce specialiștii au obosit să încerce să creeze vaccinuri împotriva agenților patogeni greu de prins, iar teoria fagocitară a lui Mecinikov a fost eclipsată de cea bazată pe anticorpi, biologii din avangarda imunologiei au fost înlocuiți de chimiști. Acești cercetători au avut o fixație pentru molecula de anticorp, și nu o vedere de ansamblu asupra organismului în care acționa aceasta. Au fost mai interesați de cum să manipuleze anticorpii și de cum anume arătau — dimensiunile, forma și structura lor —, și mai puțin de rolul pe care aceștia îl aveau în cazul oamenilor sănătoși, respectiv bolnavi. Și imunologia a devenit o ramură a chimiei.

Abia după cel de-Al Doilea Război Mondial, domeniul imunologiei a revenit la originile sale biomedicale, ceea ce avea să contribuie la elucidarea, într-un grad mai mare, a întregului cost al inflamației. Un grup nou de oameni de știință, foarte puțin atașați de vechile dogme, au abordat noi probleme. În contextul celui de-Al Doilea Război Mondial, a fost încurajată

Scanned with OKEN Scanner

cercetarea științifică de bază în numeroase domenii, printre care căutarea unei soluții în cazul grefelor de piele sau din alte țesuturi, pentru victimele cu arsuri și răni. Biologul britanic Peter Medawar și colegii săi au descoperit că, de fapt, organismul respingea grefele din cauza aceluiași răspuns imun care conferea protecție împotriva agenților patogeni. El a contribuit la clarificarea rolului critic al imunologiei în influențarea stării pacienților după transplant, punând bazele imunologiei transplantului, o subspecializare care va deveni esențială pentru succesul operațiilor de transplant de organe la om.

Ray Owen, aflat la studii postdoctorale la Universitatea din Wisconsin, a descoperit un fenomen interesant în timp ce analiza probe de sânge de la viței care erau gemeni bivitelini. Avuseseră același sistem circulator în uter, iar sistemele lor imunitare nu declanșaseră un atac împotriva antigenilor prezenți pe hematiile celuilalt. Gemenii au devenit *himere* — în corpul fiecărui vițel se aflau atât propriile celule sangvine, cât și cele derivate din ale celuilalt geamăn.* Descoperirea l-a entuziasmat pe medicul australian MacFarlane Burnet, care a venit cu explicația teoretică cunoscută sub numele de toleranță imunologică — capacitatea sistemului imunitar de a rămâne inert când se confruntă cu țesuturi străine care, în mod normal, determină un răspuns advers. Câțiva ani mai târziu, Medawar și colegii săi au confirmat ipoteza lui Burnet prin experimente pe animale. În 1960, Medawar și Burnet au primit Premiul Nobel pentru Fiziologie

* Un astfel de organism conține practic două seturi de ADN, propriul set și unul străin — în cazul de față provine de la un frate geamăn, iar fenomenul are loc în uterul mamei. Această noțiune este tratată detaliat în Capitolul 17.

Scanned with OKEN Scanner

sau Medicină pentru munca lor de cercetare referitoare la grefe și descoperirea conceptului de toleranță imunologică.

Toate aceste noi concepte au dus la o schimbare radicală a direcției urmate de domeniul imunologiei, aceasta îndepărtându-se de domeniul chimiei și apropiindu-se din nou de cel al biologiei. Barierele intelectuale care au restricționat studierea altor arii ale biologiei, precum autoimunitatea, au fost îndepărtate, determinând o activitate frenetică. S-au descoperit, printre multe altele, afecțiuni autoimune tiroidiene, suprarenale, oculare și testiculare, întărind în mod ferm posibilitatea ca sistemul imunitar și răspunsul inflamator al acestuia să cauzeze anumite boli în momentul în care se întoarce împotriva lui însuși.

***

Cercetările din domeniul imunologiei au înflorit în a doua jumătate a secolului XX, dar anticorpii se aflau în continuare în centrul atenției, în timp ce fagocitele stăteau în umbra lor. Oamenii de știință erau fascinați de întrebările pe care le ridica imunitatea dobândită. Într-o lume cu posibilități infinite, cum era posibil ca anticorpii să combată o varietate nelimitată de particule străine? Acest mister le anima munca de cercetare de decenii întregi. Molecula de anticorp în forma literei Y era intens analizată. S-a descoperit că brațele sale erau formate din lanțuri ușoare și lanțuri grele, iar fiecare lanț, din structuri proteice compacte, înfășurate, numite domenii. Chiar și în anii 1960–1970, când perspectiva s-a orientat spre celule, tot limfocitele atrăgeau cea mai mare atenție. Limfocitele T și B se obțineau ușor și se lucra la fel de ușor cu ele, făceau

Scanned with OKEN Scanner

parte din cel mai complex arsenal imun al naturii, o armată de elită. Fagocitele, pe de altă parte, cu originile lor modeste, venind de pe un țărm italian liniștit și având o aură de misticism, sufocate în războaiele științifice dintre tabere, nu erau considerate demne de prea multă atenție, ci doar o legătură vestigială cu cele mai rudimentare organisme. Dar, așa cum Mecinikov începuse să bănuiască, rolul acestora, în cazul prețului biologic al inflamației, avea să devină mai important decât își imaginase vreodată. Iar absența lor, așa cum aveau să descopere curând oamenii de știință, se va dovedi letală.

În 1950, un băiețel în vârstă de un an a fost adus la Spitalul Universitar din Minnesota cu o serie ciudată de simptome[6]. Avea ficatul mărit, o infecție pulmonară și o eczemă cu cruste în jurul ochilor, nasului și al gurii. Doctorii nu și-au putut da seama ce era în neregulă cu el, iar copilul a murit în cele din urmă. Au urmat alte cazuri similare. La conferința din 1954 a Societății Americane de Pediatrie, medicii din Boston au prezentat rapoarte medicale ale sugarilor și copiilor mici[7] care își petrecuseră mare parte din viață prin spitale, suferind de infecții recurente din cauza cărora muriseră, în cele din urmă, înainte de a împlini vârsta de zece ani. I s-a spus „paradox imunologic", „boala granulomatoasă letală a copilăriei", denumită astfel din cauza agregărilor de celule imunitare și alte țesuturi — sau granuloame — care se găseau în corpurile pacienților, ca reacție la infecții.

Copiii sufereau de imunodeficiență. Dacă autoimunitatea era o afecțiune determinată de răspunsul exagerat al sistemului imunitar, imunodeficiența apărea dintr-o afecțiune opusă, când sistemul imunitar slăbit lăsa corpul vulnerabil în fața agenților patogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Oamenii de știință descriseseră deja deficitele identificate în răspunsul imun adaptativ, precum o scădere a numărului de limfocite B. Lipsa acestor celule lasă corpul fără anticorpi importanți, iar pacienții se confruntă cu infecții bacteriene severe. Dar copiii diagnosticați cu această boală granulomatoasă letală aveau niveluri ridicate de anticorpi în sânge.

La respectiva întâlnire, câțiva doctori din public au spus că s-au confruntat și ei cu astfel de cazuri rare. Un medic a îndrăznit să presupună[8] că lezarea sau lipsa fagocitelor, neutrofile sau macrofage — iubitele celule „saprofage" ale lui Mecinikov —, reprezenta cauza, dar nimeni nu i-a acordat prea multă atenție la acea vreme. Câțiva ani mai târziu, spre a doua jumătate a anilor 1960, studiile au confirmat presupunerea acestuia. Defectele genetice pot afecta capacitatea fagocitelor de a degrada anumiți agenți patogeni, ceea ce duce la infecții letale. În consecință, oamenii de știință au dezvoltat noi tratamente, reducând rata de deces în rândul celor afectați, iar afecțiunea a fost redenumită „boala granulomatoasă cronică". Fagocitele, aduse din nou în atenția publică, au demonstrat că prezența lor era esențială pentru viață.

În timp, fagocitele au primit statutul cuvenit în știința modernă. Pe 7 decembrie 2011, la 100 de ani după ce Ilia Mecinikov primise Premiul Nobel, biologul francez Jules Hoffmann și-a susținut discursul de acceptare a Premiului Nobel la Institutul Karolinska din Stockholm, Suedia. Hoffmann primise, împreună cu imunologul american Bruce Beutler, Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină pentru „descoperiri care priveau activarea imunității înnăscute". Acest premiu nu mai fusese acordat pentru progrese legate de imunitatea înnăscută din 1908, când le fusese

Scanned with OKEN Scanner

decernat lui Mecinikov și lui Ehrlich. Toate premiile pentru imunologie din ultimul secol fuseseră acordate pentru cercetări legate de sistemul imunitar dobândit.

Hoffmann stătea aplecat spre podium[9] în timp ce vorbea pe un ton blând la microfon, cu brațele întinse în față. Cravata lui cafenie cu pătrățele se potrivea cu florile dintr-o vază aurie în formă de scoică, aflată în spate. Și-a început discursul vorbind despre tatăl său, un entomolog care îi inspirase pasiunea de a studia insecte. La fel ca și Mecinikov, Hoffmann desfășurase cel mai important studiu al său pe nevertebrate. Și-a prezentat studiile pe *Drosophila*, musculița de oțet. În cazul tuturor insectelor, fagocitoza era o parte importantă din mecanismul de apărare împotriva agenților patogeni. Hoffmann și Beutler identificaseră proteine numite receptori *toll-like*, care ajută fagocitele și alte celule să recunoască intruși precum bacterii, virusuri și fungi, declanșând un răspuns imun.

La începutul discursului, Hoffmann a prezentat o imagine uluitoare, alb-negru, de microscopie electronică, cu o musculiță de oțet moartă, corpul mărit al acesteia amintind de personajele dintr-un film SF de groază. Musculița, care avea deficit de receptori *toll-like*, murise din cauza unei infecții fungice puternice. Ochii săi compuși și mari erau larg deschiși, în timp ce corpul îi zăcea fără viață, acoperit cu o pătură de fungi, iar picioarele îi erau pline de pete și răsucite în toate direcțiile. Era o victimă care pierduse aceeași bătălie letală la care asistase Mecinikov cu un secol mai devreme, când fagocitele se deplasaseră în corpul puricilor-de-apă infectați cu fungi, ingerând sporii în formă de ace. Aceste imagini îi oferiseră lui Mecinikov imboldul necesar pentru a-și continua studiile legate de imunitate. Acum erau readuse la viață, expuse pe

Scanned with OKEN Scanner

un ecran mare și puse în evidență de progresele tehnologice ale medicinei secolului XXI, care soluționaseră o parte mult mai mare din acel mister decât și-ar fi putut imagina vreodată. Hoffmann a vorbit despre descoperirile fundamentale ale lui Mecinikov în cadrul discursului său și chiar a denumit una dintre proteinele antimicrobiene ale musculiței de oțet „mecinikovină".

Medicul canadian Ralph Steinman, care primise împreună cu Hoffmann Premiul Nobel în 2011, murise de cancer pancreatic cu trei zile înainte de anunțarea câștigătorilor. Când comitetul pentru acordarea premiilor Nobel a făcut anunțul, încă nu se aflase vestea morții sale. Ca cercetător postdoctoral la Universitatea Rockefeller în anii 1970, Steinman descoperise un nou tip de celule ale imunității înnăscute, care aveau ramuri ca niște prelungiri ce porneau din corp. Le-a denumit celule dendritice. Precum macrofagele, celulele dendritice sunt fagocite care digeră intrușii. Dar sunt chiar mai specializate decât macrofagele* când vine vorba de unirea celor două categorii ale sistemului imunitar: cel înnăscut și cel dobândit. Față de alte fagocite, celulele dendritice se ocupă mai puțin de degradarea agenților patogeni și mai mult de alertarea celulelor responsabile de imunitatea dobândită, recrutarea limfocitelor T și B, pentru a lansa atacuri organizate, țintite, împotriva agenților patogeni. Astfel, la un secol după ce fusese propusă prima teorie a imunității, Premiul Nobel acordat în 2011 a apreciat rolurile

* Atunci când un agent patogen pătrunde pentru prima dată în corp, celulele dendritice sunt esențiale pentru coordonarea răspunsului imun înnăscut și a celui dobândit. Și alte celule fac acest lucru, precum macrofagele, dar, în general, atunci când organismul trebuie să declanșeze un răspuns imun împotriva agenților patogeni cu care s-a mai întâlnit anterior.

Scanned with OKEN Scanner

esențiale și interconectate, atât ale imunității înnăscute, cât și ale imunității dobândite.

***

Macrofagele, poreclite „polițiștii lui Mecinikov", au fost date la o parte pe fondul freneziei legate de anticorpi de la finalul secolului al XIX-lea. În ciuda faptului că lui Mecinikov îi fusese acordat Premiul Nobel, macrofagele au fost ignorate de oamenii de știință timp de jumătate de secol. Pasteur l-a asigurat pe Mecinikov că „generații de studenți îți vor reține teoria din cărți, fără să aibă vreo idee despre ce a trebuit să înduri ca să fie acceptată"[10]. Și într-adevăr, macrofagele au persistat de-a lungul veacurilor și, prin țesuturile corpului nostru, își spun povestea.

În 1996, un lucrător francez în vârstă de 33 de ani, care manipula substanțe explozive, a dat peste o rachetă defectă care i-a distrus mâinile și antebrațele. În urma accidentului, i-au fost amputate ambele mâini de la aproape opt centimetri mai sus de încheieturi. Patru ani mai târziu, în Lyon, bărbatul a avut parte de primul transplant de mâini din lume[11]. Recuperarea a fost grea, dar la aproape cinci ani de la transplant, avea unghii și pe antebrațe exista pilozitate. Bărbatul putea să simtă durere și căldură, chiar și atingerile ușoare. Mâinile îi transpirau, putea să țină un pix sau un pahar în mână, să se bărbierească — lucruri la care înainte nici nu se gândea.

În timp ce analizau la microscop fragmente de țesut cutanat din mâinile donate, fragmente care fuseseră prelevate prin biopsie, medicii au observat ceva ciudat. Macrofagele specializate din piele, cunoscute sub numele de celulele Langerhans, se găseau în probă,

Scanned with OKEN Scanner

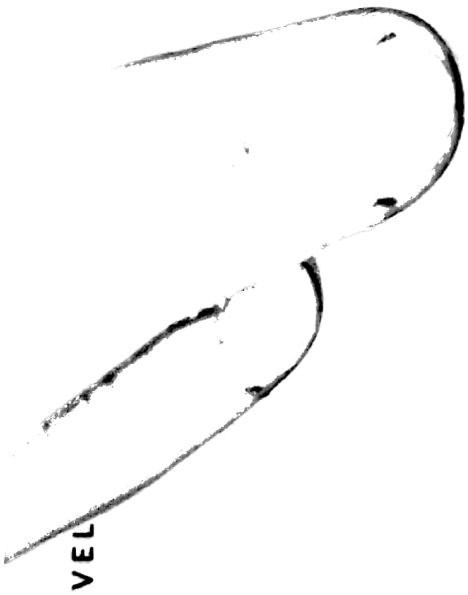
însă nu aparţineau lucrătorului francez. Testele genetice au arătat că acestea proveneau de la donator. Aceste macrofage străine nu puteau să aibă pretenţii la nemurire. În schimb, îşi menţinuseră pur şi simplu populaţia în ţesutul transplantat.

Spre finalul secolului XX, oamenii de ştiinţă au început să-şi dea seama de faptul că macrofagele se formau adeseori în afara măduvei spinării. Multe proveneau din materialul fetal existent în ţesut înainte de naştere[12] şi se puteau autoregenera, divizându-se, multiplicându-se. Această renaştere fiziologică a macrofagelor în ţesutul uman nu este decât un ecou al renaşterii lor bruşte în cadrul ştiinţei moderne. Mecinikov nu ar fi putut să prevadă uriaşul interes faţă de macrofage, care va contribui la redefinirea conceptelor de inflamaţie şi boală în medicina secolului XXI.

În cazul celor mai notabile evenimente istorice din domeniul imunologiei, o temă recurentă este cea a conflictului. Omenirea încă se străduieşte să descifreze misterele ştiinţei. La nivel microscopic, nenumărate bătălii se duc între diferite specii care se întrec unele pe altele pentru a nu fi rănite sau omorâte. Conceptul de sistem imunitar evocă imagini de război, cu învingători şi învinşi, când corpul se apără împotriva invadatorilor precum agenţii patogeni. Aminteşte de costurile mari şi incapacitante ale inflamaţiei, o forţă complexă, menită să ne protejeze, care se întoarce, în mod paradoxal, împotriva noastră, ceea ce duce la leziuni tisulare colaterale, boli autoimune, alergii şi multe altele. Dar metafora familiară a războiului nu include şi diferitele forme ale inflamaţiei, care sunt relevante pentru bolile societăţii moderne. În secolul XXI, infecţiile şi traumatismele frecvente, letale, nenorocirile obişnuite din trecut au fost înlocuite de alte cauze,

Scanned with OKEN Scanner

contemporane, precum bolile cardiace sau cancerul. Aceste boli sunt corelate cu un tip de inflamație care este inexplicabilă și perfidă, asemenea unei scurgeri care trebuie reparată. Imunitatea înnăscută joacă un rol important în acest tip de inflamație. Este mai mult o luptă pentru găsirea echilibrului, și nu un război, o încercare de a ajunge la un echilibru inflamator. După cum au început să realizeze și oamenii de știință de-a lungul ultimelor decenii, inflamația este mai importantă decât ne-am imaginat vreodată. Nu este implicată doar în câteva boli grave, ci într-o gamă vastă de afecțiuni care reprezintă cele mai frecvente cauze ale decesului în lumea de azi.



Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

O senzație de strangulare

M-am trezit în jur de ora 2 noaptea, pagerul țiuia, alarma spitalului suna. Din difuzor s-a auzit o voce care ne chema la camera de gardă. Era aproape de camera de odihnă pentru personal, în care mă aflam. Pe jumătate adormită, am alergat pe holurile Centrului Medical Universitar din Boston spre Pavilionul Menino, unde Jay și cu mine eram rezidenți. Acea zi de vară predestinată, în care boala lui s-a manifestat pentru prima dată, avea să vină peste câțiva ani.

În noaptea aceea, m-am confruntat cu primul stop cardiorespirator. Purtam cu mine, în buzunarele largi ale halatului alb, un exemplar din *Pocket Medicine* al lui Sabatine, un e-mail printat cu „urgențe interne", primit de la coordonatorii noștri, patru pixuri, câteva agrafe de birou, o lanternă medicală de diagnostic, un ciocănel pentru reflexe, un elastic de păr și niște mărunțiș. A, și-mi era frică.

Scanned with OKEN Scanner

Când am intrat în încăperea în care se afla acel bărbat, era haos și vânzoleală înăuntru, oamenii vorbeau unii peste alții, cineva încerca să oprească televizorul și simțeai în aer mirosul proaspăt, puternic al unei porții de mâncare caldă, pe jumătate neterminată. M-am trezit urcându-mă pe pat, sprijinindu-mi genunchii de șoldurile bărbatului, lăsându-mi toată greutatea în brațe pentru a începe masajul cardiac. Simțeam cum îi pocneau coastele sub degetele mele. După câteva minute, cineva m-a salvat — încă o pereche de mâini și energie suplimentară în încercarea de a readuce la viață trupul inert al acestuia.

Mai târziu, când am declarat decesul, toată energia muncii noastre frenetice s-a risipit din cameră brusc, într-o clipită, ca și cum nici nu existase. Această scenă avea să se repete pe parcursul rezidențiatului și mai târziu avea să se desfășoare în diferite spitale de pe tot cuprinsul țării cu o varietate de participanți, până când am devenit imună la emoții și traume, resemnându-mă și admițând că eforturile noastre în aceste ultime momente de viață sunt aproape mereu inutile.

În următoarea săptămână, în timp ce mâncam ouă jumări și chiftele de cartofi la micul-dejun, am ascultat prelegerea unui reumatolog despre lupus, o boală în cazul căreia corpul își atacă propriile țesuturi. După opt ani de colegiu și facultate de medicină, în care învățasem în mod structurat, aterizasem la unul dintre cele mai aglomerate spitale din țară, un centru medical din sud-estul orașului Boston, care fusese construit în secolul al XIX-lea pentru a oferi asistență medicală celor săraci, păstrându-și misiunea până în ziua de azi. Secțiile noastre erau pline de deținuți, alcoolici, imigranți, femei bătute și oameni fără adăpost, iar unii dintre aceștia sufereau de boli pe care nu aveam să le

Scanned with OKEN Scanner

mai întâlnesc vreodată. În dimineața aceea, când încercam să fiu atentă la diferitele părți ale corpului care erau afectate de lupus prin declanșarea unui răspuns inflamator — pielea, articulațiile, rinichii, stomacul, plămânii, inima și creierul —, lucrasem deja 24 de ore neîntrerupte. Îmi era somn, dar eram și plictisită. Reumatologia nu era domeniul meu preferat. Boala părea dificilă și ilogică, fără cap și coadă, un melanj de simptome vagi care apăreau și dispăreau în funcție de capriciile sistemului imunitar și capacității sale ilogice de a ataca propriul organism.

Pe de altă parte, bolile cardiace păreau extrem de simple, fiind bazate pe logică și rațiune. Învățaserăm despre mușchiul tetracameral al inimii care pompează sânge prin tot corpul, vasele mari de sânge care se ramifică în vase mai mici, o rețea care alimentează țesuturile și organele, ca niște țevi care aduc apă și gaze într-o casă. Dacă exista o cantitate prea mare de colesterol în sânge — fie din cauza unor mutații genetice, fie din cauza alegerilor alimentare nefericite —, se putea acumula în pereții arterelor și se încetinea sau se oprea fluxul sangvin către inimă, ceea ce putea cauza infarct. Acest lucru se întâmplase cu bărbatul din secția de urgențe. Bolile cardiace erau o problemă „de instalație", iar cardiologii și-au folosit instrumentele medicale ca să se ocupe de vasele de sânge „înfundate". Aceste informații au rămas în conștiința colectivă, fiind transmise la fiecare generație de studenți la Medicină. Dar, la finalul secolului XX și începutul secolului XXI, în timp ce se înregistra în continuare un număr semnificativ de decese din cauza bolilor cardiace, oamenii de știință au început să-și dea seama că, de fapt, colesterolul nu era singurul vinovat: inflamația juca, de asemenea, un rol important.

Scanned with OKEN Scanner

Ca rezidentă, vedeam zilnic cazuri de inflamație clară. Inflamația, un răspuns primitiv care apăruse și evoluase pentru a menține integritatea corpului împotriva unui val de atacuri zilnice din partea factorilor de mediu, putea fi declanșată de traumatisme, așa cum se întâmpla în cazul victimelor cu arsuri care erau aduse în secția de urgențe și se chinuiau să respire, cu răni ajunse carne vie, de pe care se desprindea pielea. Sau ca în cazul unui copil care înghițise substanțe pentru uz sanitar în încercarea de a se sinucide, ceea ce produsese ulcerații profunde în stomac. Infecțiile produse de tot felul de agenți patogeni puteau să determine un răspuns inflamator, la fel cum se întâmpla și cu bolile autoimune sau alergice. Pacienții desfigurați și debilitați de poliartrită reumatoidă, care abia puteau să-și folosească mâinile încleștate, cu monturi, sau cei cu porțiuni de piele descuamată și iritată din cauza psoriazisului se chinuiau să-și spună poveștile din spital. Femei cu lupus, ale căror degete de la mâini și de la picioare deveneau albe în zilele reci de iarnă din New England, cu pielea plină de eczeme usturătoare care se întindeau pe obraji și nas, pe care le acopereau cu eșarfe și pălării. În timpul unei lungi ture de noapte, supravegheată de îndrumătorul meu, am realizat o incizie pe spatele unui bărbat, trecând prin straturile de piele caldă și fermă cu un mic bisturiu. Zona colectase puroi și țesut inflamat care înconjura o infecție, iar un lichid galben-verzui, urât mirositor mi s-a scurs pe mănuși, eliberând celule imunitare moarte sau aflate pe moarte, bacterii și resturi tisulare.

În schimb, în cazul bolilor cardiace, inflamația nu poate fi observată, de obicei, cu ochiul liber. În timp ce începeam să pătrund în profunzimile medicinei moderne, am descoperit că exista o nouă perspectivă

Scanned with OKEN Scanner

pentru abordarea bolilor cardiace și a altor factori de risc. Conform datelor, cardiologii se confruntă cu o versiune mai ușoară a forței care îi chinuie pe reumatologi. Această inflamație cronică de nivel redus, „ascunsă", este, de asemenea, corelată cu alte afecțiuni ale societății moderne precum obezitatea, diabetul, cancerul și bolile autoimune. Ea joacă un rol chiar și în îmbătrânire, boli neuro-degenerative precum Alzheimer și afecțiuni psihice. Inflamația este mult mai frecventă decât mi-am imaginat vreodată în studenție. Macrofagele lui Mecinikov, care joacă un rol important în inflamația ascunsă, se găsesc peste tot: în vasele de sânge care ajung la inimă, în țesutul adipos, în pancreas, sarcoame și creier. Inflamația — una dintre cele mai vechi boli cunoscute de om — este probabil o amenințare comună care se întâlnește în aproape *toate* bolile.

Inflamația ascunsă a contribuit la instalarea decesului acelui bărbat care fusese primul meu caz la urgențe. Dar avea să dureze zeci de ani până când această noțiune va intra în uz, de la debutul lent și subversiv în laboratoarele de cercetare la studiile clinice pe oameni, care aveau să-i confirme existența, ducându-se o luptă pentru recunoașterea acesteia ca factor de risc alături de colesterol. Originile acestei idei se întind adânc în istoria medicinei: perspectiva modernă asupra inflamației în cazul bolilor cardiace nu este decât o renaștere a învățăturilor lui Rudolf Virchow, considerate cândva eretice.

***

În 1969, în prima sa zi la Facultatea de Medicină a Universității California din San Diego (UCSD), Peter

Scanned with OKEN Scanner

Libby a ascultat prelegerea legendarului cardiolog Eugene Braunwald despre boala cardiacă reumatismală și s-a îndrăgostit de domeniul cardiologiei. Călătoria lui Libby a început într-o epocă în care cunoștințele medicale erau înfloritoare. În a doua jumătate a secolului XX, datorită metodelor de cercetare riguroase, s-au făcut progrese majore legate de înțelegerea cauzelor diferitelor boli, iar numărul tratamentelor pentru diferite afecțiuni a crescut în mod semnificativ. Poliomielita, o boală infecțioasă devastatoare, care lăsase nenumărați copii paralizați sau cu dizabilități, obligați să trăiască pentru restul vieții în mașinării numite „plămâni de fier", putea fi prevenită pentru prima dată cu ajutorul vaccinului miraculos al lui Jonas Salk, inventat în 1952. Rata de deces din cauza atacurilor de cord, considerate a fi complet neașteptate la jumătatea secolului XX, a scăzut semnificativ în următoarele decenii[1] în Statele Unite. Cineva care asistase la aceste progrese majore[2] prin intermediul cărora niște boli incurabile puteau fi tratate sau vindecate nu putea decât să laude încrederea febrilă în progresele științifice care scădeau numărul de cazuri letale din secolele trecute. Inspirat de reușitele din jurul său, Libby intuia ce anume se putea afla la baza acestora. El știa că știința nu însemna un șir de momente revelatoare, culminând cu premii și adevăruri absolute. Ci presupunea descoperire și redescoperire, cu reușite întâmplătoare și treptate, și coborâșuri, la care contribuiau și conexiunile dintre discipline. Era, ca în fizică, o forță brută care se deplasa greu, dar căreia îi lipseau drumurile drepte sau porturile concrete. Existau foarte puține idei cu adevărat noi, iar descoperirea secretelor naturii era o activitate laborioasă. În timp ce făcea primii pași în domeniul cardiologiei, Libby nu știa cât

Scanned with OKEN Scanner

de departe avea să-l ducă această călătorie, cum munca sa de cercetare inițială avea să se contopească cu trecutul, bazându-se pe istoria uitată a uneia dintre cele mai vechi ramuri ale medicinei.

După absolvire, Libby a devenit rezident la Brigham and Women's Hospital din Boston, un spital universitar asociat cu Harvard Medical School. Acolo, sub îndrumarea lui Braunwald, a lucrat în proiecte care aveau legătură cu infarctul miocardic — când țesutul era lezat din cauza restricționării fluxului sangvin —, o arie de cercetare care, în cele din urmă, a dus la dezvoltarea terapiilor moderne de prevenire sau tratare a bolilor cardiace. La vremea aceea, infarcturile miocardice erau considerate niște evenimente întâmplătoare, care se petreceau fără prea multe avertismente. Braunwald spera să-și poată da seama cum să reducă țesutul distrus ca urmare a unui astfel de eveniment dezastruos. Libby lucra asiduu în laborator, dar curând a devenit de neoprit. Nu era interesat doar de etapele finale ale bolilor cardiace, ci și de cele incipiente[3]. Care era factorul declanșator inițial, *cauza* bolilor cardiace? Descoperirile făcute de-a lungul istoriei indicau colesterolul drept factor de risc.

Cu mai bine de două secole înainte, în 1768, William Heberden, doctorul personal al reginei Angliei, se confruntase cu o întrebare similară cu cea a lui Libby, când le-a descris pentru prima dată colegilor săi boala cardiacă drept:

> „o tulburare la nivelul pieptului, asociată cu simptome puternice și neobișnuite, ținând cont de cât de periculoasă este. Luând în considerare localizarea acesteia, senzația de sufocare și anxietatea cu care este asociată, poate că nu ar fi

Scanned with OKEN Scanner

nepotrivit să o denumim angină pectorală. Cei afectați au crize atunci când merg (mai ales dacă au de urcat sau la puțin timp după ce au mâncat), au o senzație dureroasă și extrem de incomodă în piept, care pare să pună capăt vieții dacă se intensifică sau continuă; dar, în momentul în care stau nemișcați, această senzație de greutate dispare"[4].

Descrierea lui Heberden a fost lăudată nu doar pentru că a fost clară și amănunțită, ci și pentru că a fost poetică — exista o cadență surprinzătoare în scriitura lui. El a sugerat că durerea din piept se datora bolii cardiace — era angina pectorală, așa cum o cunoaștem azi. Dar Heberden nu știa ce determina aceste simptome în cazul pacienților săi. Presupunea că, de fapt, cauza era existența unui ulcer sau a crampelor abdominale.

Unul dintre studenții săi, Edward Jenner, care mai târziu avea să creeze primul vaccin din lume împotriva variolei, bănuia că durerea pectorală a pacienților diagnosticați cu boli cardiace putea fi asociată cu obstrucționarea arterelor coronare. A disecat cu atenție inima unui pacient în cadrul unei autopsii și a scris următoarele:

„După ce am examinat zonele periferice ale inimii, fără a găsi nimic care să fie corelat cu moartea subită a pacientului sau cu simptomele care au precedat-o, în timp ce realizam o secțiune transversală a inimii destul de aproape de baza acesteia, bisturiul a lovit ceva dur și granulos, ca o crestătură. Îmi amintesc că m-am uitat sus la tavan, care era vechi și dărăpănat, gândindu-mă că trebuie să fi căzut ceva din tencuială.

Scanned with OKEN Scanner

Dar, la o analiză mai atentă, am identificat adevărata cauză: arterele coronare se rigidizau... iar acumulările erau depozite de limfă coagulată sau de alte fluide dispuse pe suprafața internă a arterelor"[5].

În 1778, i-a scris lui Heberden următoarele: „Cât de mult trebuie să fie afectată inima din cauză că arterele coronare nu-și mai pot îndeplini funcțiile... aceasta ar trebui să fie recunoscută drept cauza bolii pentru care mă tem că lumea medicală caută în van un tratament"[6]. Dar Jenner nu și-a dat seama din ce erau formate acele depozite.

În 1829, patologul și chirurgul francez Jean Lobstein* a venit cu o denumire pentru ceea ce Jenner observase, vorbind despre „un material gălbui, comparabil cu un piure de mazăre, interpus între stratul intern și cel mediu"[7] al vaselor de sânge.** Lobstein a numit această afecțiune „arterioscleroză" (acum folosită des în alternanță cu termenul de ateroscleroză).*** Dar cauza acestei acumulări a rămas un mister.

---

* Lobstein, considerat primul care a folosit termenul de *arterioscleroză*, a observat și existența inflamației în stratul intern al aortei. El a atribuit recunoașterea timpurie a bolii lui Aretaeus din Cappadocia, un medic grec din secolul I.

** Vasele de sânge prezintă cinci straturi (denumite tunici) dispuse de la exterior spre interior astfel: adventicea, limitanta elastică externă, media, limitanta elastică internă și intima. În continuare, vom folosi terminologia aleasă de autoare, anume „stratul intern", care nu este altceva decât tunica internă sau intima. Acest strat are în componență endoteliul, un înveliș unistratificat, care mărginește lumenul vasului de sânge.

*** Arterioscleroza este un termen general folosit pentru a descrie osificarea și îngustarea arterelor, ceea ce duce la o circulație sangvină deficitară. Ateroscleroza, cea mai frecventă formă de arterioscleroză, presupune acumulare de grăsimi, colesterol și alte substanțe în pereții vaselor de sânge.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea credeau că bolile cardiace se datorau vârstei înaintate, un lucru inevitabil precum pierderea elasticității pielii, a flexibilității articulațiilor și moartea în sine, un semn definitiv al trecerii timpului. Medicul William Osler considera longevitatea drept „o chestiune vasculară, corect exprimată în axioma următoare: un om este pe atât de bătrân pe cât sunt arterele sale"[8].

Primul indiciu al asocierii dintre colesterol și bolile cardiace a fost descoperit în urmă cu aproape un secol de către un tânăr medic rus. Nikolai Anicikov, cu ochelarii săi cu ramă neagră sprijiniți pe pomeții înalți, era obsedat de iepurii albi. Se întâmpla în 1913, anul în care un adept al bolșevismului cu idei revoluționare a publicat pentru prima dată un articol sub pseudonimul Stalin. Bărbatul a fost arestat în cele din urmă de serviciile secrete ruse și exilat în Siberia. În timp ce lucra în laboratorul său din cadrul Academiei Militare Regale din St. Petersburg, Anicikov a avut câteva idei proprii care aveau să ducă la o descoperire neprevăzută.[9]

Ateroscleroza era bine documentată în literatura vremii sale, dar încă era învăluită în mister și era considerată o consecință naturală — și incurabilă — a îmbătrânirii. Anicikov era inspirat de Alexander Ignatovski, un coleg de breaslă care făcea experimente pe iepuri pentru a afla dacă proteinele preluate din hrană erau toxice și cauzau îmbătrânirea prematură. Această idee fusese sugerată cu câțiva ani înainte[10] de Ilia Mecinikov. Ignatovski încercase ceva ce niciun alt om de știință nu îndrăznise: să inducă dezvoltarea aterosclerozei unui animal. Și-a hrănit iepurii cu creier de vită, carne, lapte și ouă și după câteva săptămâni a fost încântat să observe plăci ateromatoase[11] în aortele iepurilor — aceleași plăci ateromatoase care se găseau

Scanned with OKEN Scanner

și la oamenii diagnosticați cu ateroscleroză. Dar, când a repetat experimentul cu albuș de ou, plăcile ateromatoase nu s-au mai format.

Anicikov avea propria sa ipoteză. Observase că gălbenușul de ou și creierul de vită, alimente bogate în colesterol, produseseră cele mai puternice schimbări în experimentele lui Ignatovski. De asemenea, și-a amintit și de lucrarea chimistului german Adolf Windaus, din 1910, în care era consemnată existența unei concentrații mai mari de colesterol[12] în plăcile ateromatoase decât în pereții arterelor normale. Cu ajutorul unui student la Medicină, Anicikov a decis să repete experimentele realizate pe iepuri. A pompat colesterol pur în stomacul iepurilor printr-un tub de hrănire. După câteva luni, în aorte au început să se formeze plăci ateromatoase. Când a analizat aceste plăci la microscop, în lumină polarizată, a văzut esterii colesterolului care străluceau:

> „Scopul principal al cercetărilor noastre este acela... de a deveni complet clar de ce doar anumiți nutrienți, de exemplu gălbenușul de ou sau creierul, pot determina anumite schimbări în organism. Din moment ce aceleași schimbări pot fi observate după administrarea de colesterol pur, nu rămâne nicio îndoială că tocmai această substanță se depozitează în organism sub formă de acumulări de cristale lichide și produce efecte devastatoare în diferite organe“[13].

La început, ideile lui Anicikov au fost privite cu scepticism. La urma urmei, iepurii nu erau oameni, iar doza de colesterol pompată în stomacul acestora era enormă, mult mai mare decât ar fi consumat

Scanned with OKEN Scanner

o persoană în mod normal. Dar experimentele lui Anicikov au dus la dezvoltarea „ipotezei lipidelor" — ideea că nivelul ridicat de colesterol în sânge este cauza majoră a aterosclerozei. Iar în timp, după mai multe eforturi și studii, ipoteza lipidelor va deveni acceptată la scară largă.[14]

La jumătatea secolului XX, ipoteza lipidelor va primi susținere datorită unui studiu celebru, „Framingham Heart Study", care și-a propus să identifice factorii de risc ai bolilor cardiace prin observarea locuitorilor din orășelul Framingham din Massachussetts.[15] Înainte de studiul Framingham, se știau prea puține despre factorii de risc asociați cu bolile cardiace. De fapt, termenul de „factor de risc" provine din acest studiu. În anii 1950, se credea în continuare că arterele obstrucționate, nivelul ridicat de colesterol și tensiunea arterială ridicată erau consecințe inevitabile ale îmbătrânirii și nu existau tratamente. Dar, prin anii 1960, în urma studiului Framingham, s-a descoperit că fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea și nivelul crescut de colesterol erau corelate cu un risc ridicat de boli cardiace, în timp ce activitatea fizică era asociată cu un risc scăzut. Fiziologul Ancel Keys din Minnesota observase că un consum ridicat de grăsimi saturate din produse de origine animală era corelat cu un nivel ridicat de colesterol în sânge și implicit cu infarctul miocardic. Studiile genetice au arătat, de asemenea, asocieri între unele sindroame moștenite, caracterizate de un nivel ridicat de colesterol în sânge, și afecțiuni cardiace premature în copilărie.

În timp ce studiile observaționale de calitate înaltă continuau să asocieze un nivel ridicat de colesterol în sânge cu bolile cardiace, a apărut un interes puternic pentru studierea impactului pe care îl poate avea

Scanned with OKEN Scanner

scăderea concentrației de colesterol din sânge. Un studiu clinic pentru prevenirea bolilor coronariene realizat în 1984, care între timp a devenit de referință, a arătat că tratamentul cu un medicament pentru scăderea nivelului de colesterol din sânge a redus rata infarctelor miocardice[16], în cazul bărbaților cu hipercolesteromie, cu 19%. După aceea, Institutele Naționale pentru Sănătate (NIH) din Statele Unite au militat pentru screening de rutină cu scopul de a detecta cazurile de hipercolesteromie și au recomandat tratamente agresive pentru cei care aveau un risc crescut. Astfel, a fost înființat Programul Național pentru Educarea Populației în privința Colesterolului, cu misiunea de a preveni bolile coronariene, care a devenit, în cele din urmă, o misiune de sănătate publică.[17] La scurt timp după aceea, descoperirea unor noi medicamente puternice, numite statine, care inhibă sinteza colesterolului în corp și reduc concentrația de colesterol din sânge, a deschis o epocă revoluționară în domeniul cardiologiei de prevenție. Mai târziu, alte noi medicamente — inhibitori de PCSK9 — au început să fie prescrise pentru reducerea hipercolesteromiei. Rezultatele epidemiologice ale studiului Framingham și ale altor cercetări, precum și datele obținute în studiile clinice de intervenție au asigurat ipotezei lipidelor un loc consacrat în lumea științifică.

***

La începutul anilor 1970, la UCSD, Libby a descoperit că nivelul ridicat de colesterol din circulație era un element important în ateroscleroză. Medicul Joseph Stokes, decanul facultății de medicină și unul dintre primii cercetători implicați în studiul Framingham,

Scanned with OKEN Scanner

avea să prezinte un tablou sugestiv pentru studenți. Colesterolul aflat în exces intra în arterele care alimentau inima, depunându-se pe pereții acestora și blocând fluxul sangvin, formând astfel plăcile ateromatoase care conțineau acel piure gălbui ca de mazăre, după cum le descrise Lobstein. În general, era o problemă de circulație deficitară, alimentată de țesut adipos, grăsimi și letargie: un proces neinteresant, mecanic, ușor de vizualizat, o explicație mulțumitoare și intuitivă pentru una dintre cele mai letale maladii din istorie.

Dar după absolvirea facultății de medicină, în timp ce-și făcea stagiul de rezidențiat la Brigham and Women's Hospital, Libby simțea că toată povestea aceea era incompletă, deși nu putea să spună exact de ce simțea asta sau ce lipsea. Manualele sale de medicină preferate, *Pathologic Basis of Disease* al lui Stanley Robbins și *General Pathology* al lui Howard Florey, abordau boala din perspective diferite. Robbins se concentra pe ceea ce putea să meargă rău în cazul fiecărui organ în parte, o abordare care reflecta domeniile de specializare ale medicului și includea capitole despre cap, gât, inimă, plămâni, intestin, ficat, rinichi, piele, oase și nervi. Pe de altă parte, *General Pathology* studia în detaliu similaritățile *dintre* boli, proces care evidenția schimbările de la starea de sănătate la cea de boală, precum declanșarea inflamației într-un țesut lezat și leziunea care se vindecă apoi și formarea de cicatrici. Sau celulele care erau distruse prin sinucidere programată, o rutină previzibilă și controlată ca un repaus nocturn, contrară replicării și creșterii haotice și parazitare a celulelor canceroase.

Libby era fascinat de fiziopatologie, mai ales de inflamație și de acea ramură a medicinei care se ocupa de aceasta, înrădăcinată într-un teren fertil: imunologia.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrarea lui Florey avea să fie atât de importantă pentru dezvoltarea sa intelectuală în ceea ce privea știința și medicina, încât pentru tot restul vieții sale nu avea să țină niciodată cartea aceea mare cu copertă albastră în cabinet, ci mereu acasă, într-un corp de bibliotecă preferat, din lemn masiv.

În Seattle, imaginea rudimentară a arterei coronare — înfățișată ca un tub inflexibil, blocat de colesterol, neînsuflețit precum țevile metalice de sub chiuveta din bucătărie, care aveau să ruginească și să se corodeze — era deja pusă la îndoială. În august 1976, patologul Russell Ross și colegul său John Glomset, de la Universitatea Statului Washington din Seattle, au publicat un articol în prestigioasa publicație *New England Journal of Medicine*, recomandând oamenilor de știință să privească dincolo de lipide și să ia în considerare rolul pe care îl joacă peretele arterial în ateroscleroză.[18] Ross a propus o ipoteză care se axa pe „răspunsul față de leziune". Ateroscleroza, spunea el, debuta cu o leziune la nivelul celulelor endoteliale dispuse pe un singur strat, care căptușeau pereții interni ai arterelor coronare, vasele care duc sângele la inimă. Această leziune inițială putea fi cauzată de excesul de colesterol din sânge, dar putea să apară la nivelul pereților și din alte cauze, precum hipertensiunea. Leziunea avea să ducă la dezvoltarea anormală a celulelor musculare netede subiacente și a altor țesuturi, fiind similară cu o tumoră benignă, ceea ce ducea la acumulări și mai mari de colesterol în zona respectivă, întrucât organismul încerca să vindece acea leziune.

Ross a susținut că sunt necesare mai multe studii legate de mecanismele prin care factorii de risc — precum hipercolesterolemia, hipertensiunea, diabetul, fumatul și chiar și factorii genetici — erau asociați cu

Scanned with OKEN Scanner

bolile cardiace, în special efectele produse la nivel celular și molecular. Se întreba dacă aceste efecte puteau să fie toate explicate pe baza leziunii de la nivelul celulelor endoteliale. Ipoteza lui Ross a scos la iveală limitările de la acea vreme și a sugerat direcții pentru viitoarele studii. Dar în respectiva lucrare nu se menționase nimic despre inflamație, iar la următoarea întrebare evidentă încă nu se răspunsese: presupunea lezarea peretelui arterial declanșarea inflamației?

Aflat în ultimul an de rezidențiat, Libby știa că avea să scrie în continuare lucrări despre infarctul miocardic, începând să-i placă la Harvard. Dar era o fire încăpățânată, opunându-se opiniei majorității, ceea ce avea să-l ducă departe de căile deja bătătorite, ținând cont că el crescuse în Berkeley, California, unde exista o puternică mișcare studențească de activism în anii 1960. Avea o bănuială că, dacă înțelegea biologia peretelui arterial, atunci avea să rezolve mai mult din acest mister. Dar acest lucru însemna să ia decizia dificilă de a-și părăsi mentorul, pe Braunwald.

Libby s-a gândit să se alăture lui Russell Ross, al cărui laborator se afla în Seattle, dar soția sa nu putea să plece din Boston. Așa că a decis să găsească o altă cale. În iunie 1976, s-a dus în biroul lui Braunwald și i-a spus pur și simplu: „Vreau să studiez altceva“ și și-a prezentat ideile. Braunwald s-a uitat derutat la Libby pentru câteva clipe. Apoi a luat telefonul în mână și a început să-și sune contactele și să le povestească despre un doctor tânăr și strălucit, care căuta să primească o instruire de bază în domeniul emergent al biologiei vasculare.

Curând, Libby s-a dedicat domeniului imunologiei în timp ce-și continua rezidențiatul în cardiologie, cu un entuziasm intuitiv, trăind ceea ce Braunwald numise odată „bucuria căutării“. Cele două

Scanned with OKEN Scanner

domenii — cardiologie și imunologie — erau extrem de diferite. Dar lui Libby nu-i erau străine interacțiunile intelectuale. Studiase cu entuziasm biochimie și literatură franceză în timp ce urma cursurile de medicină de la Berkeley. Avea o gamă largă de interese: de la meditație pe muzica lui Bach[19], la medicina alternativă și devorarea romanelor istorice.

Libby a făcut cunoștință cu teoriile lui Rudolf Virchow în timpul cursurilor de biologie de la Berkeley, dând peste ideea lui faimoasă: *omnis cellula e cellula* — orice celulă provine din altă celulă. Acum ajunsese să răsfoiască fascinat articole prea puțin cunoscute ale lui Virchow, despre rolul inflamației în ateroscleroză. Virchow lansase încă din 1858 ipoteza că inflamația juca un rol esențial în bolile cardiace, vorbind în cadrul unei prelegeri despre:

> „o stare de iritare precedată de o metamorfoză a grăsimii, comparabilă cu stadiul de tumefiere, agregare și extindere pe care îl vedem în părțile inflamate. Prin urmare, n-am avut nicio ezitare să accept vechea viziune asupra acestui subiect, să accept că inflamația la nivelul stratului arterial intern este punctul de plecare al așa-numitei degenerări ateromatoase".[20]

„Vechea viziune" făcea referire la doi medici, Joseph Hodgson și Pierre Rayer, care intuiseră anterior legătura dintre inflamație și bolile cardiace.[21] Dar Virchow a contribuit la o înțelegere și mai bună a acestui proces. Prin realizarea de experimente meticuloase și atente pe câini, a demonstrat că factorii de stres mecanici sau chimici din vasele de sânge declanșau o inflamație puternică a aproape întregului strat intern al

Scanned with OKEN Scanner

pereților acestora. A propus termenul de „endarterită deformantă" pentru a descrie ceea ce se întâmpla cu vasele de sânge. Placa formată — placa ateromatoasă — era rezultatul unui proces inflamator la nivelul stratului intern al vaselor de sânge, o reacție la un stimul iritativ, un proces care se desfășura cu intensitatea unui cancer, într-o încercare de protejare a corpului.

În viziunea lui Virchow, inflamația era un participant *activ* în acest proces, un participant vinovat, și nu doar un simplu observator. A subliniat faptul că, deși ateroscleroza debutează cu o acumulare minoră de grăsimi pe suprafața internă a pereților vaselor de sânge, stadiile mai avansate presupun „depozite care se află mult în profunzime, în comparație cu suprafața internă normală"[22] și pot pătrunde în lumenul vaselor de sânge, cauzând „efecte la fel de distructive precum cele pe care le vedem în cazul oricăror alte procese inflamatorii violente".

Însă un alt patolog important al vremii, Carl Rokitansky, respinsese ideile lui Virchow. Acesta nu credea că ateroscleroza era un proces inflamator sau că inflamația avea vreo importanță.[23] Considera că produșii din sânge formau plăci lipicioase în arterele coronare din cauza unui nou tip de discrazie, un dezechilibru între cele patru umori fundamentale. Inflamația, a conchis el, era prezentă în vasele de sânge, dar avea probabil un rol secundar, fiind o reacție la plăcile ateromatoase formate, și nu o cauză potențială a bolii. Lupta lor era feroce și avea să dureze tot restul vieții lor profesionale.

După moartea lui Virchow, rolul inflamației în ateroscleroză a fost dat uitării în mare parte, aproape dispărând din literatura medicală pe parcursul secolului XX, cu câteva excepții. Acest gol lăsat în urmă a coincis cu emergența „epidemiologiei cardiovasculare", un

Scanned with OKEN Scanner

domeniu care se concentra pe identificarea factorilor de risc ai bolilor cardiace. Metodele de cercetare perfecționate, exemplificate prin studiul Framingham, au revoluționat această disciplină și i-au sporit capacitatea de prognostic referitor la persoanele cu risc și la cauza atacurilor de cord. Dar e posibil ca această schimbare de viziune să fi distras atenția de la încercările de a înțelege pe deplin, la nivel biologic și celular, forțele care luau parte la declanșarea aterosclerozei, precum inflamația. Ipoteza extraordinară a lui Virchow — conform căreia blocarea arterelor nu se limita la acumularea pasivă a unor substanțe, ci exista o forță arzătoare, declanșată probabil de o iritație — fusese dată uitării.

Spre deosebire de istoria clasică, istoria medicinei este dificilă și ramificată, influențată de contextele impuse de războaie și schimbările partidelor de la guvernare. Diferite mișcări se nasc și sunt înăbușite, uneori în reiterări paralele, iar, în cele din urmă, sunt date uitării sau sunt readuse la viață. Sunt acordate premii pentru descoperiri importante — multe nerecunoscute la vremea lor —, dar nu pentru excelență sau măcar pentru străduință individuală. Ideile lui Virchow, date uitării, aveau să stea ascunse aproape 100 de ani.

Libby a putut să vadă în laboratorul său inflamația, așa cum nu reușise Virchow să o facă. În timp ce cercetările din domeniul imunologiei au continuat să înflorească în a doua jumătate a secolului XX, s-a creat un tablou mai precis al răspunsului inflamator. Noile metode de cercetare au capturat imagini ale celor mai mici vase de sânge, iar cu ajutorul abordărilor matematice și tehnologice au fost cuantificate schimbările înregistrate. Chimia a demonstrat că celulele imune — macrofagele, neutrofilele, bazofilele, eozinofilele, mastocitele și limfocitele — produceau

Scanned with OKEN Scanner

mediatori inflamatori puternici, o serie de „mesageri" care ajutau la alimentarea sau controlarea inflamației. De exemplu, citokinele și chemokinele sunt proteine mici, cu rol de mesageri care produc efecte uriașe. Când un agent patogen pătrunde în corp, citokinele și chemokinele sunt printre primele semnale generate de sistemul imunitar. Acestea determină cantitatea și calitatea răspunsului inflamator, comunicând cu organele sistemului limfatic, precum timusul, splina și ganglionii limfatici, pentru a mobiliza și mai multe celule inflamatorii în fluxul sangvin. Pot să determine inflamație la nivelul vaselor de sânge și al țesuturilor din proximitate sau la nivelul întregului corp, prin instalarea febrei și creșterea ritmului cardiac. Datorită capacității lor de a interacționa cu leucocitele, multe citokine sunt denumite interleukine (prescurtate IL).

În timp ce Libby își continua rezidențiatul, studiile despre celulele endoteliale se înmulțeau. Datorită microscopiei electronice, se puteau vedea acum structurile lor detaliate care căptușeau pereții arterelor și venelor din corp într-un singur strat, fiind în contact direct cu sângele. Confereau o barieră fermă între interiorul vaselor de sânge și țesuturile care le înconjurau. Colegii de la Harvard ai lui Libby, precum patologii Michael Gimbrone și Ramzi Cotran, au descoperit cum să cultive și să crească celule endoteliale și l-au învățat acest lucru și pe Libby. În experimentele cu culturi de celule, Gimbrone și Cotran au expus celule endoteliale la citokine inflamatorii și au observat ceva ciudat: stimulate de citokine, celulele endoteliale se comportau diferit. Recrutau alte celule imunitare și comunicau cu ele, favorizând formarea cheagurilor de sânge, și relaxau barierele de apărare, permițând trecerea fluidelor și celulelor în țesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Libby a observat ceva și mai surprinzător: celulele endoteliale produceau propriii mediatori inflamatori. Și funcționau, de fapt, ca celulele imune. Ideea că celulele endoteliale puteau fi atât inflamate, cât și inflamatorii era eretică. Doar o celulă imună autentică trebuia să producă mediatori inflamatori. În laboratorul său, Libby a descoperit că citokina interleukină 1 beta (IL-1β) avea unul dintre cele mai puternice efecte stimulatoare asupra celulelor endoteliale. Le transforma în agenți inflamatori, care puteau să secrete un număr și mai mare de IL-1β, dar și de alte citokine precum IL-6, atrăgând unele celule imunitare precum macrofagele. IL-1β activa, de asemenea, transcrierea acelor gene din endoteliu care inițiau primele stadii ale aterosclerozei. Libby a observat că celulele din plăcile ateromatoase produceau IL-1β atunci când erau expuse la stimuli inflamatori. Era entuziasmat de descoperirile făcute, care susțineau observațiile timpurii ale lui Virchow. În 1986, a conchis că rezultatele obținute sugerau că IL-1β favoriza declanșarea aterosclerozei și s-a grăbit să le publice.

Dar publicațiile din domeniul cardiologiei — și cardiologii — nu erau interesate de aceste lucruri. Editorii i-au spus că descoperirile sale nu erau foarte relevante pentru domeniul respectiv, că cititorii nu vor fi interesați de așa ceva. Așa că Libby și-a publicat articolul într-un jurnal de patologie — unde s-a pierdut în context, fiind izolat de cardiologie. Articolele sale și propunerile pentru a atrage burse au fost refuzate de colegii săi. Specializarea, ceea ce le permitea medicilor și oamenilor de știință să gestioneze o cantitate mare de cunoștințe factuale, le-a izolat de asemenea. În anii 1960, exista o dorință tot mai mare de a desființa barierele dintre discipline, un aspect important al

Scanned with OKEN Scanner

științei moderne. Imunologia, așa cum a scris Arthur Silverstein, specialist în istoria științei, a fost un important catalizator pentru această schimbare.

Fără să se lase demoralizat, Libby a continuat să lucreze. Până la jumătatea anilor 1990, Libby, împreună cu un alt grup de oameni de știință, a reușit să descrie mecanismele aterosclerozei, inflamația fiind prezentă în fiecare etapă. Departe de a vegeta în vase inerte, celulele vii din vasele de sânge comunică unele cu altele și cu mediul înconjurător. Perspectiva convenabilă care susținea că plăcile ateromatoase cresc suficient de mari pentru a obstrucționa fluxul sangvin în artere, cauzând astfel infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral (AVC), explica doar un număr mic de astfel de evenimente dezastruoase. În realitate, majoritatea infarcturilor și accidentelor vasculare cerebrale* se produc după ce capsula fibroasă a unei plăci ateromatoase inflamate se sparge, eliberând un vârtej de depozite de colesterol, celule inflamatorii și molecule din peretele vaselor de sânge în lumenul acestora, creând, în cele din urmă, un cheag de sânge în arteră și, în consecință, un infarct sau un AVC imediat. Spargerea capsulei fibroase este determinată de acumularea depozitelor de colesterol *în* peretele vaselor de sânge, și nu *pe* acesta, așa cum se credea anterior.

Pătrunzând și mai mult în mecanismele aterosclerozei, Libby a descoperit că lipoproteinele cu densitate mică — LDL sau „colesterolul rău" — ajungeau în

* Termenul de „accident vascular cerebral (AVC)" este folosit în această carte de cele mai multe ori pentru referirea la accident vascular ischemic, cel mai frecvent tip de accident vascular. Accidentele vasculare ischemice apar atunci când blocajele din vasele de sânge întrerup alimentarea cu sânge a creierului. Accidentele vasculare hemoragice, pe de altă parte, sunt cauzate de sângerări la nivelul creierului sau în proximitatea acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

pereții arterelor coronare, unde uneori cauzau lezarea endoteliului, ceea ce ducea la dezvoltarea anormală a celulelor musculare netede subiacente și a țesutului înconjurător, așa cum descoperise anterior Russell Ross. Dar stimulau, de asemenea, un răspuns inflamator. La fel cum un agent patogen sau un traumatism poate determina inflamarea unei părți a corpului, manifestată prin roșeață, căldură locală, tumefiere și durere, și LDL pot cauza inflamarea unei artere coronare. Moleculele de LDL care mediază o leziune produc transformări ale celulelor endoteliale, așa cum se întâmplă și cu citokinele, lăsându-le fără funcția lor originară și transformându-le în focare de inflamație. Celulele își relaxează barierele puternice, protectoare, devenind mai permisive. Nu mai pot să secrete suficient oxid de azot, o moleculă esențială care calmează inflamația, dilată vasele de sânge și menține curgerea lentă a fluxului sangvin, împiedicând formarea trombilor. În acest context, celulele endoteliale recrutează celule imunitare și produc mediatori inflamatori. Apare astfel un cerc vicios: inflamația determină formarea de trombi, iar trombii accentuează inflamația.

După ce Libby și alți oameni de știință au înțeles rolul esențial al inflamației în ateroscleroză, au descoperit macrofage acționând în fiecare stadiu al bolii. „Polițiștii" lui Mecinikov, ignorați cândva și considerați saprofiți ai sistemului imunitar înnăscut, echipat să lupte împotriva unor dăunători ancestrali care provoacă infecții sau răni, se aflau la baza celei mai letale boli moderne a umanității.* Macrofagele, care

* Când vine vorba de celulele responsabile de imunitatea înnăscută în cazul aterosclerozei, macrofagelor li s-a acordat o atenție deosebită. Între timp, neutrofilele încep să primească și ele puțină atenție.

Scanned with OKEN Scanner

reprezintă categoria cea mai mare de celule imunitare implicate în ateroscleroză, consumă vorace particulele de LDL. În cele din urmă, conțin atât de multe fragmente de grăsime, încât capătă o structură spongioasă la microscop, câștigându-și denumirea de „celule spongioase“ (*foam cells*), care au fost recunoscute ca semne distinctive ale aterosclerozei încă din vremea lui Virchow. Macrofagele sunt războinici complecși, capabili să asambleze structuri specializate numite inflamazomi, care produc zeci de molecule inflamatorii. De exemplu, inflamazomul NLRP3 activează citokinele inflamatorii IL-1β și IL-18, iar studiile au arătat că ambele proteine joacă un rol în cazul bolilor cardiace. Limfocitele T și B ale sistemului imunitar dobândit participă la inflamație, chiar dacă într-o proporție mai mică. Când există concentrații mari de celule inflamatorii care circulă în sânge, ele pătrund în plăcile ateromatoase din artere, crescând riscul ca acestea să se mărească, să se spargă și să cauzeze un infarct miocardic sau un AVC. În cazul aterosclerozei, răspunsul inflamator, dezvoltat cu scopul de a proteja și de a vindeca, acționează la fel ca în cazul bolilor autoimune — atacă propriul organism, creând, în schimb, plăci și mai mari. Plăcile care au riscul cel mai ridicat de a se rupe conțin o cantitate mare de lipide, o capsulă fibroasă subțire și multe macrofage. Sunt instabile, ca o bombă gata să explodeze, pentru că sunt inflamate.

La începutul mileniului, această nouă abordare a aterosclerozei ca afecțiune inflamatorie a devenit tot mai răspândită. În 1999, cu două luni înainte de moartea sa, Russell Ross, patologul din Seattle care formulase ipoteza originală a „răspunsului la vătămare“ (*response to injury*) și făcuse apel pentru realizarea mai multor studii despre mecanismele prin care factorii de

Scanned with OKEN Scanner

risc erau asociați cu bolile cardiace, a publicat un articol în *New England Journal of Medicine*, afirmând că ateroscleroza este „în mod clar o boală inflamatorie"[24], care „nu apare doar prin acumularea de lipide". A adăugat că cea mai timpurie formă de leziune — dungile de grăsime, care erau frecvent întâlnite la bebeluși și copii — era o „leziune inflamatorie adevărată, formată exclusiv din macrofage și limfocite T". Ross a presupus că inflamarea celulelor endoteliale și disfuncția acestora, care duce la ateroscleroză, nu erau cauzate doar de LDL, ci și de alți factori de risc, precum fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, mutațiile genetice și chiar infecțiile.

Acum știm că, în cazul bolilor cardiovasculare, factorii de risc se pot corela între ei. De exemplu, fumătorii au niveluri ridicate de markeri de inflamație în sânge.* Fumatul cauzează formarea de substanțe oxidative (similar procesului de ruginire a țevilor), astfel că LDL devin și mai inflamatorii, încurajând inflamația arterială chiar și în cazul oamenilor cu niveluri medii de LDL. Iar inflamația nu înseamnă doar o asociere mecanică între bolile cardiace și factorii lor de risc: poate fi chiar cauza lor. Pacienții cu transplant de organe pot să se confrunte cu o inflamație cronică din cauza sistemului imunitar hiperactiv, care încearcă să respingă organele străine. Un copil care a avut leucemie, de exemplu, poate să se confrunte cu insuficiență cardiacă la câțiva ani după ședințele de chimioterapie pe care le-a urmat și să aibă nevoie de transplant cardiac; deși nu prezintă niciunul dintre factorii de risc clasici pentru boli cardiovasculare, el dezvoltă ateroscleroză în câteva luni, o complicație cauzată exclusiv

* Printre acești markeri se află proteina C reactivă (PCR), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) și IL-6.

Scanned with OKEN Scanner

de inflamație. Și alte afecțiuni care întrețin inflamația cronică sunt, de asemenea, corelate cu bolile cardiace. În cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă, incidența bolilor cardiace este mai mare[25] decât în cazul populației generale, fiind una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii. Citokinele inflamatorii obișnuite sunt implicate în dezvoltarea ambelor afecțiuni, iar inflamația este un indicator pentru bolile cardiace în cazul acestor persoane. Infecțiile pot determina un nivel scăzut de inflamație, pătrunzând în sânge și ajungând distal — ceea ce oamenii de știință numesc „efectul de ecou". Igiena orală precară și fumatul, care pot cauza gingivită — inflamarea gingiilor de natură infecțioasă —, pot încuraja astfel dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

Cu toate acestea, la începutul secolului XXI, ideea de a aborda ateroscleroza ca pe o boală inflamatorie era, în continuare, necunoscută publicului larg, inclusiv medicilor, pacienților și rezidenților. Fusese dezvoltată de oameni de știință care lucrau, în mare parte, cu animale de laborator. Studiile pe oameni lipseau, iar cercetările existente erau controversate; mulți susțineau că inflamația era în mod invariabil rezultatul bolilor cardiace, nu o potențială cauză a acestora. Între timp, ceea ce se preda și se făcea în practica clinică se baza pe vechea biologie.

***

În timp ce Peter Libby lucra din greu într-un laborator de științe fundamentale, Paul Ridker, un alt cardiolog de la Harvard, voia să afle răspunsuri de la oameni. Lucrând în clinici și centre medicale pentru bolile coronariene, văzându-și pacienții cum sufereau de boli

Scanned with OKEN Scanner

cardiace, Ridker era bântuit de multe întrebări la care nu avea răspuns: de ce jumătate dintre cazurile de infarct miocardic și accident vascular cerebral afectau oameni care nu aveau concentrații mari de colesterol? Într-adevăr, un sfert nu prezentau niciun factor de risc cardiovascular, precum hipertensiune, diabet, obezitate sau istoric de fumător. Exista vreun aspect neanticipat al acestor boli, pe care studii precum Framingham îl pierduseră din vedere? Multe infarcte păreau să se producă din senin: plăcile ateromatoase letale care se rupeau erau, de obicei, mici și moi, nu dure și obstructive. Întrucât aceste plăci nu blocau fluxul sangvin până nu se rupeau, puteau să nu determine dureri în piept sau modificări majore în cazul investigațiilor imagistice, înainte de a deveni brusc catastrofale. Mai mult, terapiile clasice care se concentrau pe ameliorarea durerii toracice sau a senzației de sufocare, determinate de plăcile ateromatoase obstructive — precum angioplastia, inserția de stent sau pontajul coronarian —, nu luau în considerare aceste plăci instabile și adeseori nu reușeau să prevină atacurile de cord.

Ridker avea o bănuială că sistemul imunitar juca un rol crucial, activat probabil de o reacție inflamatorie care determina explozia plăcilor ateromatoase instabile. Avea nevoie de o simplă analiză de sânge care putea să identifice inflamația. Dar inflamația pe care voia el să o măsoare nu era nici acută, nici cronică în sensul clasic. Era o inflamație neobservată, nenumită, latentă, de nivel scăzut, care străbătea organismul unor pacienți obișnuiți. S-a concentrat asupra proteinei C reactive (PCR), o moleculă produsă de ficat ca răspuns la citokina IL-6, care este eliberată în zone cu inflamație. Evaluarea nivelului PCR este o metodă ieftină, pentru care este necesară doar o cantitate mică de sânge și

Scanned with OKEN Scanner

care acționează ca un termometru, măsurând „temperatura" inflamației unui pacient. În cazul afecțiunilor acute, precum o infecție bacteriană severă, o criză de artrită sau un traumatism, concentrația de PCR din sânge crește. Acest lucru se întâmplă și în cazul pacienților care suferă de orice tip de afecțiune inflamatorie. Cu excepția unui eveniment inflamator major, precum o infecție sau un traumatism în săptămânile imediat anterioare analizei de sânge, nivelul PCR are tendința de a rămâne neschimbat decenii întregi. Dar Ridker era mai interesat de creșterile mici ale PCR din sângele pacienților sănătoși, care puteau indica inflamație cronică, de un nivel scăzut. Diferența dintre nivelul normal și cel ridicat este atât de mică în aceste cazuri, încât trebuie folosită o analiză specială, numită Proteina C reactivă hipersensibilă.

Deși nivelul de PCR crește ca răspuns la orice factor de stres care cauzează inflamație, acest lucru nu explică *de ce* apare inflamația. Concentrația PCR este ridicată în cazul pacienților spitalizați care au suferit infarct miocardic, dar inflamația poate apărea ca răspuns la faptul că miocardul este lezat sau nefuncțional. Ridker voia să știe dacă inflamația — cea cronică, redusă — exista înainte de producerea atacului de cord, prevestind calamitatea.

Ridker începuse să fie interesat de PCR în timpul studiilor la Harvard, unde urma medicina. Medicul Charles Hennekens, care era unul dintre mentorii lui Ridker, dar și partenerul său de tenis și de squash, publicase în anii 1980 celebrul studiu despre sănătatea medicilor, un studiu de referință, demonstrând că administrarea zilnică a unei aspirine putea să reducă riscul unui prim infarct. Ridker l-a întrebat pe Hennekens dacă mai avea probele de sânge pe care le

Scanned with OKEN Scanner

folosise în studiu. Erau într-un congelator pe undeva, i-a răspuns Hennekens.

Ridker a avut acces la baza de probe de sânge colectate de la 20 000 de medici sănătoși, de vârstă mijlocie, cărora le fuseseră administrate fie aspirină, fie capsule placebo, pentru a preveni bolile cardiace și care fuseseră monitorizați pe parcursul următorilor zece ani, pentru a vedea dacă fac infarct sau accident vascular cerebral. A început să măsoare nivelul de PCR în cazul unora dintre probe. Bărbații selectați nu avuseseră niciun infarct, nu erau fumători și nu aveau neapărat alți factori de risc pentru boli cardiace. La finalul experimentului, s-a conturat un anumit tipar.

Ridker a observat că bărbații cu vârste între 40 și 49 de ani care erau aparent sănătoși, dar aveau cele mai mari niveluri de PCR prezentau un risc de trei ori mai mare de a suferi un infarct și un risc dublu de a suferi un AVC în următorii cinci ani, față de bărbații care aveau un nivel mic de inflamație cronică sau nu prezentau deloc. Era o descoperire înfricoșătoare, care sugera că inflamația cronică, de nivel scăzut, prezentă în corp, era un factor de risc care preceda cu câțiva ani atacurile de cord și atacurile cerebrale. Ridker a observat și că beneficiul administrării aspirinei, așa cum fusese cuantificat în studiul original, era direct corelat cu nivelul de inflamație preexistentă. Aspirina oferea cele mai mari beneficii pacienților cu cele mai mari niveluri de proteină C reactivă. Era prescrisă ca antiagregant plachetar menit să scadă riscul de infarct și de accident vascular prin prevenirea formării cheagurilor de sânge, dar avea, de asemenea, și efecte antiinflamatorii. Rezultatele au sugerat că țintirea inflamației prin terapii medicamentoase putea fi o altă modalitate de a scădea riscul de infarct și de AVC.

Scanned with OKEN Scanner

Datele obținute de Ridker nu au demonstrat că o concentrație ridicată de PCR poate cauza boli cardiace. Ci tocmai PCR indica prezența unei inflamații cronice, scăzute. Studiul, realizat pe oameni, a relevat aspecte biologice extrem de diferite de ceea ce se preda în sălile de curs, susținând cercetările realizate de oameni de știință din domeniul biologiei clasice, cum era Libby. De asemenea, a oferit o direcție de cercetare pentru cariera lui Ridker, care avea să studieze inflamația pentru următorii 30 de ani și mai mult.

Dar descoperirile lui Ridker, la fel ca cele ale lui Libby, au fost inițial privite cu scepticism. Pentru mulți doctori, descoperirea că, prin determinarea PCR, puteau să-i identifice pe cei care aveau un risc mai mare de infarct sau accident vascular în viitor nu era suficientă pentru a-i convinge să recomande în mod regulat această analiză pacienților. Nu fuseseră testate tratamente antiinflamatorii țintite sau nu se dovedise că ele reduceau efectiv riscul. Dacă nu le puteau oferi pacienților o modalitate pentru a reduce acest risc, atunci ce sens avea să cunoască valoarea PCR?

În anii care au urmat studiului[26] său inițial despre PCR din 1997, Ridker a publicat multe articole care i-au consolidat descoperirile inițiale. Într-un mod funest, concentrația de PCR dintr-o probă de sânge de acum zece ani putea anticipa cine făcuse infarct ieri. Proteina C reactivă este rezultatul activării imunității înnăscute, produsă în ficat când zonele inflamate ale corpului secretă citokine. Ridker a reușit, de asemenea, să coreleze disfuncția endotelială — pe care Libby și alți oameni de știință au studiat-o în laborator — cu nivelul PCR. În cazul pacienților cu boală coronariană, nivelurile mari ale PCR sunt asociate cu disfuncția celulelor endoteliale, iar această disfuncție

Scanned with OKEN Scanner

dispare atunci când nivelurile PCR revin la normal. În plus, cu cât PCR este mai mare, cu atât cantitatea de oxid de azot cu rol protector, produs de celulele endoteliale, este mai mică. Oxidul nitric distruge celulele spongioase — macrofagele încărcate de lipide, care se acumulează în plăcile ateromatoase până, cel mai probabil, se rup.

Și alți markeri inflamatori pot să prezică atacurile de cord. Nivelul de IL-6 crește cu zeci de ani înainte de apariția bolilor cardiace. Inflamația cronică, de nivel scăzut, care este depistată de markeri precum PCR și IL-6, apare înainte, nu după dezvoltarea bolii și atacul de cord sau AVC. PCR este un factor de risc independent pentru AVC, diferit de colesterolul de tip LDL sau de alți factori de risc. Este la fel de eficient (sau poate mai eficient) ca LDL în anticiparea gradului de risc. Dar, din moment ce fiecare analiză identifică diferite grupuri cu risc crescut, este mai indicat să fie luate în considerare ambele, nu doar una singură.

O altă descoperire revoluționară care a contribuit la înțelegerea importanței inflamației în bolile cardiace a fost de natură terapeutică. Cardiologii credeau, în principal, că statinele folosite la scară largă preveneau infarctul prin reducerea nivelului de colesterol, dar jumătate dintre cazurile de infarct și de AVC se înregistrau în rândul persoanelor care nu aveau niveluri mari de colesterol. Ridker credea că beneficiile administrării de statine erau mult mai mari, pentru a fi justificate doar prin efectul acestora de a scădea colesterolul. Unii pacienți tratați cu statine au observat îmbunătățiri clinice ale unor simptome precum angina pectorală în doar câteva săptămâni, un timp mult prea scurt pentru ca nivelul de colesterol din sânge să scadă. Ridker știa că statinele, la fel ca aspirina, erau

Scanned with OKEN Scanner

medicamente antiinflamatoare puternice. Se demonstrase că statinele îmbunătățeau funcționarea celulelor endoteliale, mărindu-le capacitatea de a produce oxid nitric și de a dilata vasele de sânge, după doar o lună de tratament.

Pentru a-și testa ipoteza, în 2001 a lansat JUPITER (prescurtare pentru Justification for the Use of Statins in Prevention: A Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)[27], un studiu clinic în care aproape 18 000 de pacienți cu niveluri crescute de PCR, dar cu concentrații normale de colesterol au primit fie o capsulă placebo, fie tratament pe bază de statine. În mod surprinzător, în cazul pacienților cu nivel al PCR crescut, dar cu un nivel scăzut de colesterol, cărora li se administraseră statine, riscul de a suferi un infarct sau un accident vascular cerebral a scăzut cu 44%. De asemenea, riscul de deces din orice altă cauză s-a redus cu 20%. Scăderea riscului de evenimente cardiovasculare era mai accentuată decât cea observată în studiile clinice anterioare, în care statinele erau recomandate pentru reducerea concentrației de colesterol. Studiul clinic sugera că nivelul crescut de colesterol în sânge nu era singurul factor de risc în cazul bolilor cardiace și că acestea puteau fi tratate cu statine, care acționau ca agenți antiinflamatori.

Însă, din nou, reacțiile din partea comunității cardiologice au fost amestecate. Dacă studiul clinic demonstrase că statinele puteau să scadă riscul de infarct în cazul persoanelor cu niveluri aparent normale de colesterol, poate că limitele pentru colesterol erau prea mari. Poate că americanii trebuiau să-și propună să le reducă și mai mult. Astfel, studiul respectiv a produs schimbări în recomandările oferite de cardiologia preventivă în toată lumea, încurajând

Scanned with OKEN Scanner

doctorii să reducă și mai mult valorile de referință ale colesterolului.

Ridker a recunoscut că rezultatele sale erau doar sugestii indirecte despre rolul inflamației în bolile cardiace. Studiul nu a putut să demonstreze în ce proporție scăderea concentrației de colesterol și reducerea nivelului inflamației se datorau administrării de statine. Studiul nu fusese gândit să răspundă la aceste întrebări. Era o reușită intermediară, o punte spre ceea ce avea să fie testul fundamental pentru evaluarea rolului inflamației în bolile cardiace: un studiu clinic la scară largă, realizat pe oameni, care căuta un medicament antiinflamator cu acțiune țintită, unul care să nu reducă nivelul de colesterol și niciun alt factor de risc, în afară de inflamație. Dacă acest tip de experiment avea să reușească, urma să scoată la iveală aspecte biologice noi și vechi deopotrivă, inspirate de o ipoteză care fusese uitată timp de un secol. Și poate că — într-o zi — va juca un rol în schimbarea practicii medicale în mod radical.

Ridker a făcut echipă cu Libby ca să discute strategiile pentru desfășurarea unui astfel de studiu clinic. Presupunea să recruteze mii de voluntari și să cheltuiască zeci de milioane de dolari pe un concept pe care mulți cardiologi îl considerau încă embrionar, dezbătut în revistele științifice, dar care avea prea puțină relevanță în îngrijirea pacienților. În anii 1980, articolul lui Libby despre IL-1β, care fusese ignorat la vremea sa, subliniase că aceste citokine ar avea un rol important în căile inflamatorii care duceau la apariția aterosclerozei. IL-1β determinau celulele endoteliale și alte tipuri de celule să secrete citokine precum IL-6. În schimb, IL-6 stimula producția de PCR în ficat. Prin munca sa de cercetare, Ridker demonstrase că, în

Scanned with OKEN Scanner

funcție de nivelurile de PCR și de IL-6 din sânge, putea fi anticipat riscul de infarct și de AVC. Persoanele cu mutații care blochează activitatea citokinelor IL-6 și astfel inflamația sistemică au un risc mai scăzut de boli cardiovasculare. Prin acest nou experiment, Ridker și Libby și-au propus să atace citokinele din amonte, precum IL-1β[28], moleculele aflate în vârful lanțului trofic, în loc de PCR. Avea să fie un atac precis, țintit împotriva inflamației, în cazul bolilor cardiace. S-au concentrat asupra unui medicament numit canakinumab, un anticorp folosit pentru tratarea bolilor inflamatorii rare, precum poliartrita reumatoidă juvenilă, care bloca activitatea citokinei IL-1β.

În 2011, Ridker a început să recruteze pacienți pentru un studiu randomizat controlat, denumit „The Canakinumab Anti-Inflamatory Thrombosis Outcomes Study" (CANTOS), finanțat de compania farmaceutică Novartis. La studiu au participat peste 10 000 de pacienți cu istoric de infarct miocardic, care primeau deja o doză mare de statine. Cu toate acestea, aveau nivel mare de PCR și erau încadrați în grupul pacienților „cu inflamație". CANTOS a analizat ipoteza dacă tratamentul cu canakinumab putea să reducă rata de recurență a infarctului și a accidentului vascular cerebral în această populație, pe o perioadă de patru ani.

Când s-a lansat studiul, mulți au anticipat că șansele de succes aveau să fie reduse. Medicamentele antiinflamatoare pentru tratarea poliartritei nu mai fuseseră administrate niciodată pacienților cu boli cardiace. Ideea părea nebunească, în ciuda dovezilor științifice care apăruseră de-a lungul anilor. Ridker a fost avertizat de colegi că-și punea în pericol cariera, dar nu s-a lăsat descurajat de ideea unei ipoteze greșite. Știința, se gândea el, însemna, în general, să pui

Scanned with OKEN Scanner

întrebări esențiale[29], indiferent de rezultatele obținute. În caz contrar, ce rost mai avea să faci cercetare?

CANTOS, proiectat și desfășurat după standarde riguroase, a arătat lumii[30] în 2017 că, în cele din urmă, canakinumab a redus concentrațiile de IL-6 și de PCR cu aproximativ 40% (fără a determina vreo modificare a LDL sau a altor factori de risc precum diabetul și hipertensiunea) și, odată cu aceasta, și riscul de infarct, accident vascular și deces din cauze cardiovasculare, cu 15%. A scăzut și riscul de angină pectorală instabilă care necesită intervenție de urgență. Rezultatele au creat agitație, primind atenție din partea presei naționale și internaționale. Pentru prima dată, existau dovezi puternice conform cărora doar intervenind asupra inflamației putea fi îmbunătățită evoluția pacienților cu boli cardiace, iar inflamația era o *cauză* a bolilor cardiace. Studiul a arătat, de asemenea, că rezultatele obținute erau condiționate de doza folosită. Pacienții primiseră o doză mică, medie sau mare din respectivul medicament. Doza mică nu a ajutat prea mult; doza medie a fost mai eficientă; iar doza mare a adus cele mai bune rezultate. Era o descoperire convingătoare, indicând faptul că *proporția* în care era inhibată inflamația determina beneficiile pentru fiecare pacient în parte.

Libby, Ridker și alți oameni de știință construiseră treptat un tablou convingător. Era prea puțin probabil ca acest medicament — canakinumab — să înceapă să fie prescris rapid de medicii din clinicile de cardiologie; era necunoscut pentru mulți, scump și, ca în cazul oricărui medicament biologic imunosupresor, putea determina complicații din cauza infecțiilor oportuniste. Cu toate acestea, importanța studiului CANTOS nu stă în aplicația sa practică imediată, ci în faptul că a prezentat o nouă direcție pentru prevenirea

Scanned with OKEN Scanner

și tratarea bolilor cardiace, deschizând uși care altădată erau închise. A stabilit care este rolul inflamației în ateroscleroză și a adus în atenția publică cercetări ignorate multă vreme, consolidând nu doar trei decenii de muncă de laborator asiduă, ci și experimentele timpurii ale lui Rudolf Virchow. După mai bine de 150 de ani de la prima sa prelegere despre rolul inflamației în bolile cardiace, ideile lui Virchow fuseseră confirmate, în cele din urmă, de rezultate științifice solide, la care sperase mereu.

Au urmat și alte studii clinice.[31] Colchicina, un medicament antiinflamator produs din brândușa de toamnă, folosit timp de secole de egiptenii și grecii antici, în general pentru a reduce inflamația la nivelul articulațiilor, are un potențial beneficiu și în bolile cardiace. Printre numeroasele sale mecanisme antiinflamatorii se află și inhibarea inflamazomului NLRP3 și astfel a producției de IL-1β și de alte citokine. Afectează, de asemenea, și activitatea anormală a celulelor imunitare — implicate în mod normal în gută și boli cardiace — ca răspuns la citokine. Deși colchicina este folosită în tratarea gutei, tot mai multe dovezi arată că ea reduce și riscul de infarct și de AVC în cazul persoanelor cu boli cardiace. În 2020, un studiu randomizat controlat care a inclus peste 5 000 de pacienți a descoperit că riscul de AVC era semnificativ mai scăzut în cazul celor care luaseră o doză mică de colchicină, față de cei din grupul placebo.

Inflamația nu înlocuiește colesterolul ca factor de risc. De fapt, cele două contribuie împreună la dezvoltarea bolilor cardiace. Dar inflamația persistentă, de două ori mai frecventă decât colesterolul crescut, a fost considerată un nou factor de risc, fiind implicată în fiecare etapă a aterosclerozei și crescând riscul de

Scanned with OKEN Scanner

rupere a plăcilor ateromatoase, ceea ce duce la infarct miocardic.

CANTOS a identificat și alte beneficii pentru pacienții care primeau tratament cu canakinumab. Aceștia prezentau o reducere semnificativă a riscului de a dezvolta boli inflamatorii, precum poliartrita sau guta. Și mai exista și un alt avantaj, unul care i-a uimit pe cercetători: riscul pacienților de a muri de cancer a scăzut cu 50%, iar în cazul cancerului pulmonar, riscul a scăzut cu 75%. PCR, un marker de inflamație care anticipează riscul de infarct și de AVC, este, de asemenea, un marker al inflamației pulmonare și poate prezice riscul de cancer pulmonar.

Pentru a fi incluși în studiul clinic, pacienții trebuiau să nu fi suferit de cancer. Dar, într-un studiu care a inclus persoane de vârstă mijlocie, acestea ar fi putut avea orice tip de cancer aflat în fază incipientă, încă nedepistat. Poate canakinumab a prevenit progresul, invazia și metastazarea acestor cancere. Oare același aspect al inflamației ascunse, care determina formarea de plăci ateromatoase în cazul bolilor cardiace, încuraja și evoluția cancerului? Ameliorarea acestui tip de inflamație reducea și riscul de cancer?

Brusc, cardiologii și oncologii s-au uitat altfel unii la alții — și la pacienții lor. La baza celor mai letale boli ale lumii moderne, bolile cardiace și cancerele, se afla probabil un dușman comun.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

Răni deschise

În 1887, moștenitorul coroanei germane, prințul Frederic al III-lea, s-a îmbolnăvit. Cunoscut informal ca Fritz, prințul era un pacifist adorat de germanii liberali, care aștepta cu nerăbdare ascensiunea sa la tron. Dar, în martie 1887, Fritz s-a plâns de o răgușeală. Folosind o sârmă încinsă, doctorul său a cauterizat o mică formațiune pe care a descoperit-o pe coarda vocală stângă. Însă în luna mai formațiunea a reapărut. Dacă era malignă, Fritz urma să aibă nevoie de o operație radicală, prin care să-i fie extirpat întregul laringe. Putea să-și piardă viața și cu siguranță avea să-și piardă vocea, fiindu-i imposibil să-și îndeplinească îndatoririle de rege.

Îngrijorat, Fritz a fost de acord ca un mic fragment prelevat din coarda vocală afectată să-i fie trimis lui Rudolf Virchow, care avea să stabilească dacă existau celule canceroase. Virchow a pus diagnosticul de

Scanned with OKEN Scanner

protuberanță laringiană, scriind că a descoperit semne ale inflamației, dar nu și celule canceroase. În vara anului următor, Fritz a murit. Virchow, care a realizat autopsia, a descoperit că „laringele era complet distrus de cancer... în locul lui era o gaură mare cât doi pumni“[1]. Virchow avea să fie bântuit pentru totdeauna de diagnosticul greșit pe care i-l pusese lui Fritz.

În ziua de azi, cancerul, la fel ca bolile cardiace, este o cauză majoră de deces la nivel global, răpind, la nivel colectiv, mai mulți ani din viața pacienților decât a făcut-o vreodată. Incidența sa este în creștere, făcând ca întrebarea de ce se înmulțesc cazurile de cancer să fie crucială. În acest context, la fel ca în cazul bolilor cardiovasculare, Virchow a fost un vizionar. El a fost unul dintre primii medici care a subliniat că inflamația și cancerul erau asociate într-un mod complicat.

Cu 2 000 de ani în urmă, medicul grec Galenus a folosit termenul de „cancer“ pentru a descrie tumorile inflamatorii de la nivelul pieptului, în cazul cărora venele superficiale apăreau umflate și aveau o dispunere radială precum cleștii unui crab. Mai târziu s-a folosit această denumire și pentru formațiunile maligne. Galenus credea că, de fapt, cancerul se dezvolta din leziuni inflamatorii. Dar avea „o culoare mai închisă decât inflamația și nu producea deloc febră“[2]. În 1863, Virchow a descoperit numeroase leucocite în multe tipuri de cancer și a presupus că lezarea și inflamarea repetată a țesuturilor precedau dezvoltarea tumorii. Cancerul, scria el, era o boală cauzată de inflamația cronică. Dar teoria sa a fost ignorată la vremea aceea.

***

Scanned with OKEN Scanner

După mai bine de un secol, la începutul anilor 2000, mă specializam în biologie la Massachussetts Institute of Tehnology. Mă trezeam devreme, ca să ajung la un curs introductiv de biologie. Unul dintre profesorii mei, Robert Weinberg, vorbea despre legile care guvernau viața pe planetă — legi care puteau fi folosite pentru a rezolva probleme importante. Weinberg meditase profund asupra unora dintre aceste probleme, printre care și cum să răspundă la această chestiune dificilă: cum se transformau celulele normale în celule canceroase? Majoritatea tipurilor de cancer sunt cauzate de mutații genetice, care duc la replicarea necontrolată a celulelor și la formarea tumorii. Dar cancerul este o boală înfricoșător de complexă. Într-o singură tumoră pot exista sute de mutații genetice, iar fiecare tumoră este unică — chiar și cele localizate în același organ.

Weinberg, împreună cu colegul său, biologul Douglas Hanahan, a publicat în anul 2000 o importantă recenzie în revista *Cell*, intitulată „The Hallmarks of Cancer". Într-o analiză elegantă, ei au descris șase caracteristici esențiale ale tuturor tipurilor de cancer*, similaritățile dintre diferite patologii. Ținând cont de faptul că celulele canceroase modifică biologia în încercarea lor de a dobândi nemurirea, printre aceste trăsături comune se aflau capacitatea de a se reproduce fără oprire, de a determina formarea de noi vase de sânge, de a se sustrage mecanismelor de reglaj, de a

* Hanahan și Weinberg au scris că majoritatea, dacă nu chiar toate tipurile de cancer dobândesc același set de capacități funcționale[3] în timpul dezvoltării lor, deși prin diferite strategii mecanice. Semnele distinctive ale cancerului, descrise în articolul din 2000, publicat în *Cell*, sunt capacitatea de a evita apoptoza, de a nu răspunde la semnalele de blocare a creșterii, de a determina procesul de angiogeneză, de a invada țesuturile și de a produce metastazarea acestora, și de a se replica încontinuu.

Scanned with OKEN Scanner

invada țesuturile și de a se răspândi în corp. Articolul a fost descărcat de pe site și citat de mii de ori de-a lungul anilor, devenind unul dintre cele mai populare articole publicate în *Cell*. Dar inflamația nu fusese adusă în discuție — nu încă.

Oamenii de știință observaseră de mult timp inflamația care însoțea cazurile de cancer. Dar inițial s-a crezut că această inflamație avea un efect benefic, atacând tumorile la fel cum se întâmpla cu agenții patogeni. În 1909, la un an după ce i se acordase Premiul Nobel, alături de Ilia Mecinikov, Paul Ehrlich a observat că celulele canceroase, asemenea agenților patogeni, erau monitorizate și distruse de celulele imune. A numit acest proces „monitorizare imunologică"[4], mecanism prin care sistemul imunitar supraveghea îndeaproape organismul și elimina majoritatea tumorilor înainte ca ele să se transforme în cancere în toată regula.

Cu toate acestea, pe parcursul secolului XX, a apărut un adevăr și mai sumbru, readucând în discuție ideile lui Virchow. Sistemul imunitar lupta într-adevăr împotriva formațiunilor canceroase, așa cum presupusese Ehrlich, dar trăda și corpul, în același timp ajutându-le să se dezvolte și să se răspândească. Celulele canceroase pot să păcălească sistemul imunitar, multiplicându-se astfel încât să nu atragă prea multă atenție, manipulând în mod direct răspunsul antitumoral, ca să-l folosească în favoarea supraviețuirii lor. Această capacitate de a scăpa de mecanismele de control este evidențiată în stadiile avansate de cancer, în care sunt prezente multe celule imunitare, dar rareori celulele canceroase sunt respinse de sistemul imunitar.

La finalul anilor 1990, cercetătorul englez Frances Balkwill a avansat ideea că inflamația putea contribui

Scanned with OKEN Scanner

la dezvoltarea tumorii prin determinarea unor mutații genetice. Balkwill a studiat factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α), o citokină inflamatorie clasică produsă, în mod normal, de macrofage și de alte celule imunitare. A fost denumită astfel în funcție de capacitatea de a distruge celulele canceroase când este injectată în tumori în doze mari. Dar Balkwill a descoperit că TNF-α putea să se comporte diferit într-o concentrație mai mică, favorizând, în schimb, apariția cancerului. Când a inactivat gena responsabilă cu producerea proteinei TNF-α la șoareci, eliminând chiar și nivelurile mici de activitate a TNF-α, șoarecii nu au dezvoltat tumori.[5] Toți cei care lucrau cu TNF-α ca agent anticancerigen s-au îngrozit să vadă că acele molecule inflamatorii acționau, în schimb, ca factori pro-oncogeni. Balkwill, împreună cu medicul italian Alberto Mantovani, a continuat să descopere multe similarități între condițiile de dezvoltare a inflamației cronice și cele de dezvoltare a tumorilor.

La Centrul Medical Beth Israel Deaconess din Boston, un spital asociat cu Harvard Medical School, anatomopatologul Harold Dvorak a descoperit legătura dintre cancer și o stare inflamatorie cronică frecventă — rănile. Trasând paralele între cele două boli, Dvorak a atras atenția asupra modurilor în care inflamația putea să contribuie la apariția cancerului, și nu la combaterea acestuia. A făcut o descoperire importantă în 1983, când a observat că celulele tumorale secretă din abundență o proteină denumită factorul de creștere endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* — VEGF). Din cauza VEGF, vasele de sânge devin mai permeabile (permit moleculelor și celulelor să circule mai ușor) și stimulează angiogeneza, formarea de noi vase de sânge. Tumorile solide nu pot să se

Scanned with OKEN Scanner

dezvolte fără să aibă o alimentare cu sânge adecvată. Angiogeneza contribuie la dezvoltarea cancerului ca un embrion uman, permițând celulelor să obțină nutrienți și oxigen pentru a le susține răspândirea necontrolată. Descoperirile lui Dvorak și ale celorlalți oameni de știință* au contribuit la găsirea unor tratamente care să blocheze sau să reducă dezvoltarea tumorii.

Apoi el a descoperit o asociere neașteptată: și în inflamația cronică macrofagele exprimau cantități mari de VEGF. VEGF stimulează repararea leziunilor prin diferite metode, precum angiogeneza. Dvorak a început să acorde atenție rănilor, una dintre cele mai vechi probleme cu care se confruntă inflamația. A observat că, în cazul inflamației și al cancerului, existau unele mecanisme simple de dezvoltare. În 1986, a publicat un eseu[7] în *New England Journal of Medicine* intitulat „Tumorile: răni care nu se vindecă", subliniind similaritățile dintre tumorile solide și cicatrizarea rănilor, ambele derivate din procesul normal de creștere.

Era o propunere ironică la acea vreme, a recunoscut el, dar în deceniile următoare alte studii științifice aveau să-i susțină ipoteza, oferind o bază moleculară solidă[8] pentru ideea conform căreia tumorile se comportă precum rănile care nu se cicatrizează. Sistemul imunitar simte că tumora, asemenea unui agent patogen sau unei răni, reprezintă o amenințare pentru echilibrul organismului, care trebuie eliminată. Dacă îți crestezi pielea cu un bisturiu, sângerarea se oprește curând, dar inflamația persistă timp de ore. Apar roșeața, căldura, tumefierea zonei respective și durerea. Crește viteza fluxului sangvin. Din vasele de sânge

* În 1971, chirurgul Judah Folkman a propus ipoteza că tumorile solide depind de angiogeneză. El și echipa sa au identificat un factor al angiogenezei[6] și au încurajat alte laboratoare să facă la fel.

Scanned with OKEN Scanner

permeabile, inflamate, ies celule și fluide. Celulele imune care se deplasează rapid spre zona inflamată determină angiogeneza și secretă factori de creștere, iar celulele din piele se regenerează și proliferează, pentru a vindeca rana. Inflamația se reduce doar după ce procesul de reparare este complet.

Cam același lucru se întâmplă și când vine vorba de cancer. În cazul masei de celule care se multiplică haotic se produc modificări genetice profunde, care determină creșterea necontrolată, dar monopolizează și răspunsul imun pentru a-și asigura supraviețuirea și răspândirea abilă. La fel ca în cazul rănilor, tumorile creează stroma, o rețea formată din țesut conjunctiv și vase de sânge care simulează inflamația cronică. Celulele imune care secretă factori de creștere pentru repararea țesuturilor în cazul unei răni sunt folosite pentru a alimenta proliferarea necontrolată a tumorii. Astfel, în loc să se cicatrizeze, formațiunile canceroase se dezvoltă în continuare.

Dvorak a subliniat că nu a fost primul[9] care a comparat tumorile cu rănile. Această idee, spune el, își are rădăcinile în cercetările lui Virchow. Mediul necesar vindecării leziunilor oferă o matrice oportunistă pentru dezvoltarea tumorii. În anii 1980, oamenii de știință au observat că găinile injectate cu virusul sarcomului Rous, un virus care poate produce cancer, au dezvoltat tumori doar în locurile în care au fost injectate[10] sau în alte zone lezate. Chirurgii au recunoscut cu mult timp în urmă tendința tumorilor de a apărea în zonele marginale ale rezecțiilor care se cicatrizau — situsurile extracțiilor chirurgicale. „Cancerul nu este creativ“[11], scria Dvorak ajuns la 80 și ceva de ani, chiar înainte de a se pensiona și a-și dedica mai mult timp pasiunii sale de o viață — fotografia. „Este

Scanned with OKEN Scanner

pur și simplu un parazit nenorocit, care profită de sistemele de apărare ale gazdei, ce au fost create pentru alte scopuri — precum inflamația."

***

Cum se transformă o celulă normală într-una canceroasă? La baza acestei transformări stă inflamația — sau cel puțin aceasta este un catalizator important —, care poate determina celulele canceroase să dobândească toate caracteristicile distinctive descrise de Weinberg și Hanahan.

În timp ce inflamația care precede un cancer poate să încurajeze malignizarea celulelor sau să-i afecteze dezvoltarea inițială, inflamația determinată de existența unui cancer permite dezvoltarea și diseminarea continuă a acestuia. Inflamația nu este o condiție pentru modificările genetice; cancerul poate apărea și în țesuturi neinflamate. Toate tumorile determină un mediu inflamator, fiind înconjurate de celule imunitare, chiar dacă tumora nu se dezvoltă la nivelul țesuturilor inflamate cronic. Aceste celule încearcă inițial să distrugă tumora. Dacă nu reușesc să facă acest lucru, tumora manipulează răspunsul imun în interesul propriu.

O proteină numită factorul nuclear kappa B (NF-kB) a fost considerată „vioara întâi"[12], un instrument esențial care orchestrează răspunsul inflamator. NF-kB este un factor de transcriere genetică, o proteină reglatoare care induce exprimarea a sute de gene implicate în răspunsul inflamator, precum cele care codifică enzimele și citokinele inflamatorii. El controlează comportamentul multor celule imunitare. NF-kB este activat în celulele imune care pătrund într-o tumoră și, astfel, este indus în celulele tumorale, atrăgând și mai multe

Scanned with OKEN Scanner

celule imunitare în tumoră — o buclă de *feedforward* care culminează cu o creștere necontrolată frenetică.

Numeroase celule imunitare sunt implicate în acest proces, dar unii dintre cei mai mari vinovați sunt macrofagele. Macrofagele, care, de obicei, degradează celulele canceroase, așa cum fac cu agenții patogeni, pot să trădeze organismul[13]. Aceste macrofage corupte sau macrofage asociate tumorii se găsesc în cele mai multe tumori maligne.* În unele cazuri, reprezintă până la jumătate din masa tumorală. Pacienții cu tumori în care se găsesc astfel de macrofage au un prognostic rezervat. Încă din anii 1980, oamenii de știință au făcut legătura între macrofage, evoluția tumorală și prognosticul rezervat la pacienții diagnosticați cu cancer. În 2001, la Colegiul de Medicină „Albert Einstein", cercetătorul Jeffrey Pollard a demonstrat că macrofagele favorizau dezvoltarea cancerelor toracice la șoareci[15], precum și eventuala lor răspândire în alte situsuri din corp.

Macrofagele ajută tumorile să-și dobândească unele dintre trăsăturile lor distinctive. Ele produc molecule imunosupresive, protejând tumora astfel încât să nu fie atacată de sistemul imunitar. Secretă factori de creștere și citokine precum IL-6 și TNF-α, care favorizează creșterea necontrolată a celulelor tumorale. De asemenea, produc VEGF, care determină procesul de angiogeneză, asigurând o rezervă mare de sânge pentru alimentarea tumorii. Macrofagele degradează matricea extracelulară a unei tumori, eșafodajul acesteia, la fel cum ingerează celule moarte și resturi celulare în cazul leziunilor, permițând astfel celulelor canceroase să se răspândească și în alte locuri îndepărtate din corp.

---

* Și neutrofilele asociate tumorii încep să fie considerate componente importante[14] ale micromediului tumoral.

Scanned with OKEN Scanner

În 2011, Weinberg și Hanahan au găsit încă două trăsături distinctive ale cancerului[16], care puteau ajuta celulele să dobândească multe alte caracteristici. Una dintre ele era instabilitatea genomică determinată de mutații. Iar cealaltă era inflamația. Fie că apare înainte sau după dezvoltarea unei tumori, inflamația poate influența toate stadiile acesteia[17], de la modificări genetice — sau epigenetice* — inițiale[18] care determină transformarea celulelor normale în unele maligne, la dezvoltarea și răspândirea lor, și evitarea mecanismelor de apărare imunitară, întrucât celulele canceroase se dezvoltă într-un mediu tisular inflamat. Chiar și moleculele de semnalizare internă din celulele canceroase pot determina inflamație. Oncogenele, sau genele mutante care determină multiplicarea celulelor tumorale, favorizează producția de molecule inflamatorii. De fapt, multe gene care joacă un rol în patologia cancerului influențează inflamația. Ele activează căi inflamatorii de semnalizare într-o celulă sau creează un mediu inflamator în afara celulei. În cancer, inflamația este parte integrantă a acestei conspirații fatale. Poate fi deopotrivă chibritul care aprinde focul, dar și combustibilul care alimentează flăcările.

Cel puțin un sfert[19] dintre cazurile de cancer își au originea în inflamația cronică, evidentă, de la nivel tisular. În cazul specialității mele, inflamația poate apărea oriunde de-a lungul tractului digestiv, de la nivelul cavității bucale până la anus. Inflamația cronică, necontrolată poate determina probleme gastrointestinale

* Modificările epigenetice se referă la schimbările de la nivelul moleculei de ADN care afectează exprimarea genelor prin activarea sau inactivarea acestora. Aceste schimbări nu sunt însoțite de modificări la nivelul secvenței de ADN, ci afectează modul în care celulele „citesc" genele. Stilul de viață și alți factori de mediu pot determina schimbări epigenetice la nivel de ADN.

Scanned with OKEN Scanner

moderate sau grave și crește riscul de cancer. Pe fondul refluxului gastroesofagian, esofagul, organul tubular care face legătura între cavitatea bucală și stomac, este scăldat în acid gastric. Inflamația astfel declanșată determină modificări ale celulelor din partea inferioară a esofagului, ceea ce duce la o afecțiune precanceroasă denumită sindromul Barrett sau esofagul Barrett. Pacienții care suferă de boala celiacă și care nu reușesc să elimine complet glutenul din dieta lor se confruntă cu o inflamație intestinală constantă, ceea ce le crește riscul de a dezvolta câteva tipuri de cancer intestinal. Un colon la nivelul căruia există inflamație cronică, așa cum se întâmplă în boala Crohn sau colita ulcerativă, impune un screening frecvent — colonoscopii — din cauza riscului crescut de cancer la colon. La persoanele sănătoase, majoritatea cazurilor de cancer la colon debutează cu polipi, excrescențe aflate în peretele intern al colonului, care pot fi extirpate în timpul unei colonoscopii. Anumite tipuri de polipi pot să devină canceroase cândva, în timp ce altele sunt inofensive. Unii polipi se formează când celulele din colon încearcă să izoleze țesutul inflamat pentru a preveni declanșarea inflamației cronice.

Inflamația cronică asociată cu infecții poate, de asemenea, să ducă la cancer. La nivelul stomacului, bacteria cu formă spiralată *Helicobacter pylori* produce inflamarea țesutului gastric, pregătind terenul pentru ulcere și cancer gastric. La nivelul ficatului, inflamația este determinată de infecții cu virusul hepatitic B, sau cel hepatitic C, sau de consumul exagerat de alcool, crescând astfel riscul de cancer. Sistemul imunitar ne protejează de dezvoltarea de cancere nu doar prin degradarea celulelor tumorale, ci și prin eliminarea agenților patogeni care pot produce inflamație cronică.

Scanned with OKEN Scanner

Și alte sisteme din corp sunt predispuse să dezvolte inflamație cronică. În plămâni, inflamația determinată de substanțe nocive inhalate, precum fumul de țigară, aerul poluat și particulele de azbest, predispune la cancer pulmonar. Incapabile să digere fibrele de azbest, macrofagele din plămâni declanșează un răspuns puternic de inflamație cronică în încercarea de a apăra și de a repara țesutul pulmonar. Oriunde există inflamație cronică, necontrolată, poate apărea cancer sau există un risc mai mare de apariție. Dar există excepții de la această regulă. Nu toate țesuturile inflamate prezintă același risc de cancer. De exemplu, inflamația severă de la nivelul articulațiilor sau creierului are un risc scăzut de cancer, susținând teoria că anumite zone în care există mai puțini agenți patogeni ar putea să nu fie atât de predispuse la dezvoltarea de cancere în corelație cu inflamația[20].

Doctorii sunt precauți atunci când se confruntă cu țesuturi inflamate. În ceea ce mă privește, tipul de inflamație pe care o întâlnesc în mod constant poate fi observat cu ochiul liber în timpul unui examen endoscopic, când sonda endoscopică flexibilă, cu cameră atașată la unul dintre capete pătrunde de-a lungul tubului digestiv. Sau poate fi identificată atunci când mici fragmente de țesut prelevate în timpul endoscopiilor sunt examinate la microscop de un anatomopatolog care caută celule inflamatorii. De asemenea, am la dispoziție o gamă de investigații imagistice și analize de sânge. Când diagnostichez o inflamație la nivel digestiv, pot încerca să o tratez prin medicație, schimbări în dietă și stil de viață sau toate la un loc, pentru a scădea riscul de cancer. Uneori trebuie eliminat un factor declanșator al inflamației: agenți patogeni, substanțe chimice, anumite alimente sau alți factori

Scanned with OKEN Scanner

poluanți din mediu. Alteori, inflamația în sine trebuie să fie eliminată, așa cum se întâmplă în cazul bolilor autoimune, când nu se cunosc factorii declanșatori. În majoritatea cazurilor de inflamație cronică, frica de a dezvolta cancer este mare. Trimit biopsiile anatomopatologilor, care exclud modificările precanceroase.

Însă, adeseori, modificările invizibile care au loc la nivel celular, schimbările bruște care au loc odată ce inflamația determină apariția cancerului — și invers — scapă complet nedetectate de investigațiile de rutină. În vara lui 2017, rezultatele obținute în urma proiectului CANTOS i-au făcut pe medicii oncologi și pe cei cu alte specializări să capete o perspectivă diferită asupra inflamației și cancerului. În specialitatea mea, tratez pacienți cu țesuturi extrem de inflamate pentru a preveni apariția cancerului. În schimb, inflamația vizată de Ridker și Libby se dezvoltă în fundal, insidios, și poate fi identificată doar prin măsurarea concentrației PCR. Aceștia au presupus că riscul de cancer a scăzut în cazul persoanelor de vârstă mijlocie din studiu, întrucât eliminarea inflamației ascunse a împiedicat progresul tumorilor în fază incipientă, nedetectate, astfel încât nu s-au transformat în cancer.

Majoritatea bolilor inflamatorii cronice implică un risc de cancer crescut, chiar și în acele zone ale corpului care nu sunt inflamate. Dar studiile demonstrează existența unor inconsecvențe. Unele boli inflamatorii favorizează apariția anumitor tipuri de cancer, în timp ce reduc riscul altor tumori sau abia dacă influențează în vreun fel riscul de a dezvolta cancer. Inflamația asociată cu cancerul, fie că este ascunsă sau evidentă, poate fi diferită în funcție de situație, ca o amprentă unică, activând anumite căi de semnalizare ale răspunsului imun, iar diferitele celule urmează această cale

Scanned with OKEN Scanner

prin miriada de semnale primite. Posibilitățile sunt infinite, la fel ca riscul de recidivă a cancerului.

Ruslan Medzhitov, profesor de imunologie la Yale School of Medicine, al cărui interes față de sistemul imunitar înnăscut datează de la începutul anilor 1990, pe când era student la Universitatea din Moscova, crede că inflamația ascunsă stă la baza dezvoltării multor tumori.[21] O celulă sănătoasă, consideră el, depinde de o rezervă adecvată de oxigen, nutrienți și factori de creștere pentru a rămâne integră. Din cauza deficitului acestor resurse — sau a excesului unor resurse nedorite —, o celulă poate deveni stresată în timp ce încearcă să se adapteze. Dacă celula nu poate face față acestui stres, atunci moare. În țesuturi pot exista câteva sau mai multe celule moarte sau muribunde, cu disfuncții la diferite niveluri.

Celulele moarte sunt, de obicei, ingerate de macrofage, care constituie aproximativ 10–15% din majoritatea țesuturilor. Așa cum a prognozat Mecinikov cu secole în urmă, macrofagele joacă un rol central nu doar în apărarea organismului, ci și în menținerea țesuturilor. De exemplu, contribuie la refacerea oaselor, la regenerarea țesutului hepatic (reprezintă până la o cincime din totalul celulelor din ficat) și la remodelarea sinapselor cerebrale. Macrofagele care se găsesc în țesuturi ajută celulele să rămână sănătoase. Cercetează mediul înconjurător[22], recepționează semnalele emise și memorează istoricul medical al țesuturilor, adaptându-și activitatea în funcție de acest lucru. Dar, în cel mai rău caz, când există multe celule moarte și disfuncții tisulare, în zona respectivă sunt recrutate și mai multe macrofage, precum și alte celule. Odată ce inflamația clară este depistată, răspunsul protector se modifică, devenind anormal.

Scanned with OKEN Scanner

Între țesuturile care sunt clar inflamate și cele sănătoase se află ceea ce Medzhitov numește *parainflamație*[23], un termen pe care l-a propus în 2008 pentru a descrie pragul minim de inflamație declanșată de stres în celulele normale. Parainflamația, care poate fi descrisă drept o activare a genelor care codifică acele componente ale imunității înnăscute, este o altă formă de inflamație ascunsă, frecventă în bolile societății moderne. Intenția inițială a parainflamației este benefică — ajută țesuturile să se adapteze la condiții de stres și încearcă să restaureze funcționarea acestora. Dar, dacă aceste condiții de stres persistă, inflamația devine disfuncțională și cronică. Parainflamația este graduală, reflectând nivelul de disfuncționalitate tisulară, astfel că noțiunile de inflamație clară, respectiv ascunsă nu mai sunt dihotomice, ci formează un continuum.

Câteva studii[24] au asociat inflamația ascunsă cu diferite tipuri de cancer, precum limfoamele și cancerul de colon, pulmonar, de prostată, de pancreas și ovarian. Cercetările au arătat că nivelurile ridicate ale markerilor specifici pentru inflamație ascunsă, precum PCR, sunt corelate cu un risc mai mare de dezvoltare a anumitor tipuri de cancer și șanse mai mici de supraviețuire. Unele medicamente antiinflamatoare pot să prevină cancerul prin tratarea inflamației ascunse. La Universitatea California din San Francisco, Dvir Aran, cercetător postdoctoral care lucra în laboratorul medicului și omului de știință Atul Butte, s-a întrebat de ce aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene reduceau riscul de dezvoltare a unor tipuri de cancer — precum cel de colon — chiar și când pacienții nu aveau inflamație evidentă. O explicație pentru acest lucru, s-a gândit Aran, putea fi faptul că parainflamația

Scanned with OKEN Scanner

interacționa cu mutațiile genetice, pentru a declanșa apariția cancerului.[25] Într-un studiu realizat în 2017 pe șoareci, el s-a concentrat asupra unui nivel de inflamație extrem de mic, astfel încât aceasta a putut fi detectată doar prin analizarea proteinelor din stratul protector format de celulele endoteliale de la nivelul intestinului. Celulele inflamatorii obișnuite care populează țesuturile inflamate erau absente. Apoi Aran a identificat un tipar specific de exprimare a genelor în aceste țesuturi parainflamate și le-a observat amprenta unică — una care amintea de exprimarea genică a macrofagelor — în mii de tumori și linii celulare canceroase la om. A descoperit parainflamație în câteva tipuri de cancer. Era un factor important în dezvoltarea tumorii, cu o influență semnificativă asupra prognosticului, interacționând cu alte modificări genetice care induceau cancerul. Aran a observat și că parainflamația putea fi, în general, inhibată în țesuturile umane cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Inhibarea inflamației, pentru prevenirea cancerului, nu este o sarcină ușoară. Ceea ce se vede încurajează vigilența: atunci când inflamația este evidentă, putem încerca să stingem focul. Dar, adeseori, totul începe cu mult înainte să putem vedea ce se întâmplă, într-un loc izolat, cu celule unice, afectate de stresorii din mediul înconjurător care pot să se afle în aerul pe care îl respirăm sau în alimentele pe care le consumăm. Inflamația ascunsă care se dezvoltă treptat lovește, în cele din urmă, cu ferocitate. Poate că a existat în cazul unei rude de-ale mele care a fost diagnosticată cu cancer ovarian, la mai mulți ani după ce fusese expusă la pudră de talc. Sau poate în cazul unui prieten care a respirat aer extrem de poluat în copilărie, care apoi a devenit tată înainte de ziua fatidică în care în plămânul

Scanned with OKEN Scanner

drept i s-a găsit o masă de celule care se multiplicau rapid. Bineînțeles, acestea sunt niște ipoteze generale. Este imposibil să vezi, în timp real, activitatea acestor celule așa cum s-a desfășurat inițial sau să determini cu precizie unde s-a aflat fiecare celulă, cum și de ce o celulă cu comportament normal — și apoi celelalte — „s-a sălbăticit". Dar, dacă am putea să călătorim înapoi în timp, sperând să putem găsi un moment perfect în care să stopăm progresul tumoral, să prevenim leziunile — la propriu și la figurat —, inflamația ascunsă este o posibilă țintă. Ea poate fi la fel de importantă ca inflamația evidentă în ceea ce privește creșterea riscului de cancer.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

Legături anatomice strânse

Carrie, o doctoriță de 40 de ani, colegă de-ale mele, a avut mereu probleme cu greutatea. Muncea până seara, acordându-le pacienților o atenție deosebită. De-a lungul anilor s-a îngrășat, iar tensiunea, colesterolul și glicemia i-au crescut. Știa că toate acestea însemnau un risc mai mare de a face infarct într-o bună zi. Carrie a trecut curând la o dietă strictă și la un program de antrenament — nu a lipsit nicio zi de la sală și a ținut socoteala pentru fiecare calorie. La momentul la care am plecat din spital, mutându-mă în alt oraș, ea aproape că era de nerecunoscut. Toate kilogramele în plus parcă dispăruseră dintr-odată, iar ea se simțea mai bine ca niciodată. „Dar mereu mi-e foame", spunea.

Câțiva ani mai târziu, m-am întâlnit cu Carrie când m-am întors în oraș. Pusese la loc toate kilogramele și încă unele în plus. În ciuda unei discipline masochiste,

Scanned with OKEN Scanner

era mai corpolentă ca niciodată. Carrie m-a întrebat despre operația bariatrică și despre baloanele gastrice pe care gastroenterologii le introduc în stomacul pacienților pentru a-i ajuta să piardă în greutate. Știa că nu se lupta doar cu kilogramele în plus — ci și cu predispoziția sa genetică.

După ce pierdem în greutate, corpul nostru este programat să își redobândească kilogramele pierdute. Ne este tot mai foame și trebuie să mâncăm mai mult ca să ne simțim sătui. Creierul recompensează mâncatul în exces și trimite semnale către mușchi, astfel încât să ardă mai puține calorii. Pe scurt, corpul își apără depozitele de grăsimi.

Dar mai există și un alt factor în joc în unele cazuri precum cel al lui Carrie. Ceva care nu se vede, diferit de kilogramele în plus. Nu este corelat doar cu obezitatea, ci și cu boli precum diabetul, și presupune niște arme mult mai complicate pentru a fi contracarat. Carrie avea un nivel ridicat de inflamație în corp.

Deși lupta lui Carrie cu kilogramele în plus este o problemă frecventă a societății moderne de azi, în cea mai mare parte a istoriei omenirii norma a fost subnutriția (care a persistat până în secolul XX, așa cum este exemplificat în sloganul de campanie al lui Herbert Hoover din 1928 — „carne de pui în fiecare farfurie", pentru a-i hrăni pe cei săraci). Obezitatea a apărut după cel de-Al Doilea Război Mondial.[1] Nemaifiind vânători și culegători care își consumau cea mai mare parte din energie pentru a căuta plante și a vâna, sau în perioada agrariană timpurie, în care oamenii se chinuiau să-și întrețină fermele, ne-am trezit că avem la dispoziție un surplus de mâncare, ce crește la infinit, pe care să-l consumăm fără niciun efort. Numărul de persoane supraponderale și obeze — aceste afecțiuni

Scanned with OKEN Scanner

se diagnostichează în funcție de indicele de masă corporală — a crescut. Iar riscul de boli cronice sau de moarte prematură a crescut odată cu indicele de masă corporală.

Între timp, percepția culturală despre kilogramele în plus a început să se schimbe. Personajele feminine voluptuoase și imaginile cu aristocrați extrem de corpolenți care dominaseră arta din perioada Evului Mediu și a Renașterii au început să dispară. Aceste vechi idealuri de frumusețe, abundență și putere care persistaseră până în secolul XX au fost înlocuite de o dorință frenetică a publicului de a slăbi. În anii 1960, supermodelul englez Lesley Hornby, cunoscută ca „Twiggy", a apărut în lumea modei și a devenit o imagine emblematică cu silueta ei fusiformă.

Și perspectiva medicilor s-a schimbat. Dacă înainte îi încurajau pe pacienți să ia câteva kilograme în plus — chiar până la 50 de kilograme — pentru a avea o rezervă de „vitalitate" care avea să-i ajute dacă se îmbolnăveau, atitudinea medicilor a început să se schimbe pe măsură ce consecințele obezității asupra sănătății, consemnate în literatura medicală încă din secolul al XVIII-lea[2], au devenit tot mai clare. În primii ani ai secolului XX, greutatea în exces a fost corelată cu un risc mai mare de deces, iar prin anii 1960 au început cercetări serioase legate de obezitate[3]. Greutatea în exces era asociată cu tot felul de boli: diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare, cancer, litiază renală, reflux gastroesofagian, boala ficatului gras non-alcoolic, sindrom de apnee în somn, boli autoimune, poliartrită reumatoidă, probleme neurologice, boli renale, infertilitate, depresie și multe altele.

Dar *cum* îi îmbolnăvea obezitatea pe oameni? Perspectiva clasică asupra kilogramelor în plus, care

Scanned with OKEN Scanner

se axa asupra rolului acestora ca depozit pentru conservarea energiei, dar și de strat protector pentru corp, nu oferea răspunsuri complete. Pe măsură ce greutatea creștea, adipocitele, celulele din țesutul gras, se îngrămădeau într-un spațiu care se deforma sub presiune, creând un defect arhitectural, care ducea la stres mecanic asupra diferitelor sisteme și organe. Acest lucru putea să explice afecțiuni precum osteoartrita sau staza venoasă, dar nu oferea un răspuns mulțumitor pentru multe alte probleme care veneau odată cu greutatea în exces[4].

La începutul anilor 1990, în timp ce Libby, Ridker și alți cercetători se străduiau să înțeleagă o noțiune foarte nepopulară, cea de inflamație în bolile cardiace, Gökhan Hotamisligil, un student care lucra în laboratorul profesorului Bruce Spiegelman de la Institutul pentru Cancer Dana Farber din cadrul Universității Harvard, a descoperit relația dintre inflamație și obezitate. În timp ce studia șoarecii grași, aliniați lângă cei slabi, Hotamisligil și-a amintit de copilărie. Locuise doar la câțiva kilometri distanță de Pergamon, cândva o așezare antică puternică, aproape de orașul Izmir, aflat pe coasta Mării Egee, orașul natal al medicului grec Galenus. Și-a amintit că studiase însemnările lui Galenus despre ficat din anul 200, în care susținea că arhitectura unui organ este esențială pentru funcționarea acestuia, pentru fluxul de nutrienți, pentru menținerea homeostaziei sau a echilibrului în corp — același echilibru care împiedica turnurile rotunde ale marilor temple din Pergamon să se prăbușească. Șoarecii grași, construiți pe baza aceleiași structuri ca și cei slabi, se confruntau cu o presiune structurală enormă din cauza greutății lor în exces.

Scanned with OKEN Scanner

Dar Hotamisligil bănuia că dincolo de acest stres de natură structurală existau mai multe secrete. Și-a îndreptat atenția asupra citokinei inflamatorii TNF-α, aceeași moleculă care părea să încurajeze dezvoltarea de tumori în experimentele lui Frances Balkwill. Așa că s-a gândit să analizeze expresia TNF-α în cazul șoarecilor obezi și a celor slabi. A descoperit concentrații mari în splină, un rezultat excelent ținând cont că este un organ în care se găsesc din plin celule imunitare și inflamatorii. Dar, spre surprinderea lui, a găsit molecule TNF-α și în țesutul adipos.[5] În cazul șoarecilor grași — nu al celor slabi —, în țesutul adipos existau concentrații mari de TNF-α. Câțiva ani mai târziu, Hotamisligil a descoperit că acest lucru era valabil și în cazul oamenilor.[6] Ce căuta, s-a întrebat el, o citokină inflamatorie ca TNF-α în țesutul adipos?

În momentul experimentelor lui Hotamisligil, greutatea în plus nu mai era percepută ca un simplu depozit pentru energia în exces. Datorită moleculelor precum leptina, o proteină cu rol în reglarea apetitului produsă de adipocite, țesutul adipos a început să fie văzut ca un organ complex, cu propriii hormoni, receptori și gene. Este un organ implicat în reglarea proceselor metabolice, procese care permit celulelor să transforme proteinele, carbohidrații și grăsimile în energie care construiește țesuturi și alimentează alte activități care prelungesc viața. Întrucât aceste procese au loc în tot corpul, problemele metabolice pot să afecteze mai multe organe. Consumul prea mare de calorii și activitatea fizică redusă înseamnă un risc mai mare de obezitate și de complicații asociate. Așa-numitul sindrom metabolic, cu care fusese diagnosticată Carrie, este definit ca un grup de factori de risc asociați cu bolile

Scanned with OKEN Scanner

cardiovasculare și cu diabetul zaharat: hipertensiune arterială, hiperglicemie și hipercolesteromie.

Experimentul lui Hotamisligil, anunțat în 1993, a adăugat o mică modificare acestui tablou. În general, metabolismul — prin care este gestionată energia din corp — și reacțiile imune erau considerate noțiuni separate, cu funcții distincte, analizate prin metode diferite de cercetare, care rareori interacționează. Metabolismul guverna procesele care prelungesc viața, precum transformarea alimentelor în energie și eliminarea deșeurilor, în timp ce reacțiile imune erau responsabile pentru apărarea organismului. Dar, dincolo de rolul său cunoscut în metabolism, țesutul adipos producea citokine inflamatorii — nu doar TNF-α, așa cum au arătat studiile ulterioare, ci multe altele[7], precum IL-6, IL-1β, IL-1 și interferon gama (IFN-γ). Era începutul unei schimbări de paradigmă care asocia inflamația cu țesutul adipos.

În 2003, două studii semnate de oameni de știință care lucrau în centre de cercetare independente au ajuns la aceeași concluzie revoluționară, care a scos la iveală celulele imune responsabile de potențialul inflamator al țesutului adipos. Anthony Ferrante de la Columbia Medical Center și Hong Chen de la Millennium Pharmaceuticals din Cambridge, Massachusetts, au descoperit că, atât la șoareci, cât și la oameni, macrofagele din țesutul adipos erau responsabile de producerea celor mai multe citokine inflamatorii de la nivelul acestui țesut.[8] „Polițiștii" lui Mecinikov aterizaseră din nou într-un loc mai puțin așteptat, însă de data aceasta nu mai atacau un intrus, ci grăsimea în exces. În cazul șoarecilor și al oamenilor slabi, macrofagele rămâneau solitare și dispersate printre celulele adipoase. În schimb, în cazul

Scanned with OKEN Scanner

animalelor obeze, macrofagele formau agregate, fiind complet înconjurate de celule adipoase în unele cazuri şi imitând dispunerea macrofagelor din bolile inflamatorii cronice, precum poliartrita reumatoidă. Între timp, numărul de macrofage din ţesutul adipos al şoarecilor, respectiv al oamenilor, creştea direct proporţional cu dimensiunea adipocitelor şi cu valoarea indicelui de masă corporală. Acest procentaj de macrofage în ţesutul adipos varia de la sub 10% în cazul indivizilor slabi până la 40% în cazul celor obezi şi peste 50% în cazul celor cu obezitate morbidă. Iar în cazul acestora din urmă, un număr şi mai mare de macrofage circulau prin reţeaua sangvină.

Macrofagele reacţionează la stres. Dar corpul nu reuşeşte să controleze mâncatul excesiv, care este unul dintre cei mai mari factori de stres ai vieţii moderne. În cazul indivizilor slabi şi sănătoşi, macrofagele existente în ţesutul adipos ajută la menţinerea unui status antiinflamator prin numeroase căi de semnalizare, precum secreţia de citokine antiinflamatorii. Dar, în caz de obezitate, acestea îşi schimbă comportamentul şi astfel este declanşat un răspuns imun alterat. Obezitatea stresează corpul, aşa cum se întâmplă în cazul unei infecţii[9], activându-se parţial aceleaşi căi de semnalizare intracelulară ca răspuns la stres. Mai mult, în caz de obezitate, o celulă adipoasă — care a fost descrisă de medicul Stephen O'Rahilly drept un „ou prăjit deasupra unei mingi de grăsime" — prezintă risc de spargere şi degradare din cauza arhitecturii sale, o celulă ajunsă la limită. Într-o celulă inflamată, plină cu lipide, rămâne puţin spaţiu pentru organitele care îndeplinesc funcţiile obişnuite ale celulei. Când celulele adipoase suprasaturate încep să-şi verse conţinutul toxic, macrofagele se deplasează repede acolo pentru a curăţa

Scanned with OKEN Scanner

reziduurile, alimentând inflamația. Celulele adipoase stresate elimină citokine inflamatorii și produc o cantitate mai mică de adiponectină, o proteină esențială, care contribuie la controlarea inflamației.

Ferrante, care a pus activitatea laboratorului său în slujba înțelegerii modului în care interacționează sistemul imunitar cu cel metabolic, a estimat că, în cazul indivizilor obezi, peste jumătate din celulele care formau țesutul adipos erau, de fapt, celule imunitare.[10] Deși macrofagele jucau un rol central, rezultatele sugerau că erau implicate și alte celule ale imunității înnăscute, dar și ale imunității dobândite,[11] precum limfocitele T și B. Limfocitele T, de exemplu, produc citokine inflamatorii și contribuie la recrutarea macrofagelor în țesutul adipos. Așa că a început să se contureze o idee îndrăzneață: dincolo de rolul său în estetica structurală și chiar și în metabolism, țesutul adipos în exces ascundea secrete mult mai sinistre decât își imaginase cineva vreodată până atunci. Era un organ imunitar autentic.

Hotamisligil a observat că inflamația asociată cu obezitatea nu avea nici intensitatea inflamației acute descrise încă din vremuri antice, un foc care se stinge repede — *calor, rubor, tumor, dolor* —, nici intensitatea inflamației specifice diferitelor boli autoimune. În schimb, acest tip nou de inflamație era de nivel scăzut, cronică și mocnită, reușea să rămână nedetectată, dar era la fel de periculoasă precum combustibilul turnat pe jos, care aștepta un foc, similară cu inflamația pe care Ridker reușise să o identifice prin măsurarea concentrației de proteină C reactivă sau cu parainflamația care preceda cazurile de cancer. Și îi trebuia o denumire. Hotamisligil a denumit-o *metainflamație*.

În ciuda intensității scăzute și a creșterii modeste a concentrației de molecule inflamatorii în sânge,

Scanned with OKEN Scanner

dovezile arătau că inflamația putea exercita efecte profunde asupra căilor metabolice, jucând un rol în diabet zaharat, hipertensiune, hipercolesteromie și boli cardiace. Iar metainflamația, provenind de la țesutul adipos, putea să aibă și o contribuție în privința tendinței de îngrășare a unei persoane. Inflamația cronică poate, printre altele, să determine corpul să depoziteze mai multe calorii sub formă de grăsime, în loc să le degradeze pentru a obține energie. Se forma un nou domeniu al cercetării biomedicale, denumit imunometabolism[12], care se axa pe strânsa legătură dintre inflamație și metabolism.

***

Dintr-o perspectivă evoluționistă, interdependența dintre sistemul imunitar și metabolism[13] nu este surprinzătoare. Metabolismul, cel mai rudimentar proces care se întâlnește la toate speciile, a apărut odată cu viața însăși. Răspunsul imun atât de important, care s-a format mai târziu decât metabolismul, dar mai devreme decât multe dintre celelalte sisteme, se bazează pe rezerve uriașe de energie pentru apărarea gazdei. Eficiența energetică și capacitatea de a declanșa un atac puternic împotriva infecțiilor sunt cruciale pentru supraviețuire. Aceste două trăsături au evoluat împreună, selectând oamenii cu o bună capacitate de a depozita nutrienții și de a determina răspunsuri imune puternice — și uneori extrem de precise. În cazul organismelor inferioare, precum musculița de oțet din genul *Drosophila*, răspunsul imun și cel metabolic sunt controlate de un organ comun cunoscut drept corpul gras.

Macrofagele și adipocitele provin din aceeași celulă ancestrală[14] din trecutul nostru evolutiv, care este

Scanned with OKEN Scanner

implicată atât în răspunsul imun, cât și în metabolism, având multe funcții în comun. Ambele pot să secrete citokine, iar adipocitele au capacitatea de a se transforma în fagocite, identice cu macrofagele, ingerând substanțe străine. Receptorii care sunt activați de citokine împart aceleași căi de semnalizare cu receptorii care răspund la insulină și la alți hormoni.

La microscop, macrofagele din țesutul adipos pot fi observate cum se înfășoară în jurul adipocitelor[15], o legătură anatomică strânsă, care demonstrează o relație funcțională complexă, esențială pentru conexiunea dintre reacțiile imune și metabolism. Mulți hormoni din țesutul adipos, precum leptina, au roluri duale. Leptina controlează cantitatea de alimente consumate și reglează greutatea corporală, dar este, de asemenea, o moleculă inflamatorie. În cazurile de obezitate, pe măsură ce corpul devine rezistent la leptină, adipocitele secretă această proteină într-o cantitate și mai mare, declanșând senzația de foame și inflamația.

Echilibrul fragil dintre răspunsul imun și cel metabolic, care se supraveghează unul pe altul ca niște maeștri păpușari în tandem, pentru a menține stabilitatea în corp, poate fi alterat de prea puțină — sau prea multă — mâncare. Aflate la un capăt al acestui spectru, inanița și subnutriția slăbesc sistemul imunitar și implicit capacitatea acestuia de a lupta împotriva intrușilor. Pe de altă parte, obezitatea duce la inflamație cronică, de nivel scăzut, sau metainflamație, o posibilă legătură[16] între greutatea excesivă și complicațiile sale.

Grăsimea nu este toată la fel, atunci când vine vorba de inflamație. La jumătatea secolului XX, medicul francez Jean Vague a observat că distribuția grăsimii era un factor important pentru determinarea riscurilor metabolice în caz de diabet și boli cardiace.[17] Observațiile

Scanned with OKEN Scanner

sale au fost ignorate la vremea aceea, dar oamenii de știință au început să realizeze treptat că grăsimea subcutanată, adică cea care se află sub stratul de piele, este în mare parte inofensivă atunci când este prezentă în zone precum coapse, fese sau brațe. De fapt, poate acționa ca un canal de scurgere, pentru a proteja alte țesuturi de efectele toxice ale mâncatului în exces. Dar grăsimea subcutanată din jurul abdomenului este periculoasă. Grăsimea excesivă de la nivelul abdomenului indică faptul că în cazul acelei persoane există și grăsime viscerală, țesut adipos „profund", care se înfășoară în jurul organelor abdominale. Acest tip de grăsime este extrem de inflamator, fiind format în mare parte din macrofage și producând o serie de citokine. Este corelat cu complicațiile obezității, precum diabetul zaharat, bolile cardiace și cancerul. Grăsimea viscerală prezintă, de asemenea, un risc mai mare de moarte prematură[18] din orice cauză. Grăsimea în exces din jurul altor organe, precum inima și vasele de sânge[19], poate, de asemenea, să declanșeze inflamația, crescând astfel riscul de boli cronice.

Pierderea în greutate poate să determine scăderea numărului de macrofage din țesutul adipos, reducând astfel potențialul inflamator și concentrațiile de markeri inflamatori din sânge. Dar persoanele cu un indice normal de masă corporală, care nu se pot considera supraponderale, pot să prezinte grăsime viscerală ascunsă printre organe, care să elibereze molecule inflamatorii în sânge. Acest lucru se poate întâmpla din cauza unei diete nesănătoase, a lipsei de exerciții fizice sau din cauza amândurora. Acest tip de grăsime, la fel ca inflamația, este ascuns.

***

Scanned with OKEN Scanner

Pentru că nu a mai reușit să slăbească la loc, Carrie a fost, în cele din urmă, diagnosticată cu diabet zaharat de tip II, de departe cel mai frecvent tip de diabet din lume, întâlnit la adulți. În mod normal, după o masă, celulele beta din pancreas secretă insulină, un hormon care scoate glucoza din fluxul sangvin și o trece în celulele adipoase și musculare, unde poate fi utilizată. În diabetul de tip II, corpul devine rezistent la insulină, astfel că pancreasul trebuie să secrete cantități mari din acest hormon pentru ca glucoza să ajungă în țesuturi. În cele din urmă, pancreasul nu mai poate face față și nici nu mai poate produce insulină. Nivelul glucozei din sânge crește, producând senzație de foame, de sete și urinare frecventă.

Deși factorii genetici pot influența riscul de a dezvolta diabet de tip II, această afecțiune este corelată mai mult, în general, cu stilul de viață, precum alimentația necorespunzătoare, lipsa activității fizice și obezitatea. Pe de altă parte, diabetul de tip I este o boală autoimună care, de obicei, debutează în copilărie. Un proces inflamator violent degradează multe dintre celulele pancreatice beta, astfel încât nu mai pot produce suficientă insulină. Markerii genetici pentru diabetul de tip I sunt prezenți la naștere, iar autoanticorpii care atacă pancreasul sunt prezenți în sânge cu mult timp înainte ca analizele de laborator să indice valori anormale ale glicemiei.

Dacă diabetul de tip I este o boală autoimună bine cunoscută, diabetul de tip II nu a avut legătură niciodată cu sistemul imunitar. Însă, așa cum au arătat mai multe studii, diabetul zaharat de tip II a început să fie abordat diferit, debutând ca afecțiune metabolică și imună deopotrivă.[20] La fel ca obezitatea sau bolile cardiace, și acesta era corelat cu inflamația cronică de nivel scăzut.

Scanned with OKEN Scanner

Calea de semnalizare a insulinei, care influențează modul în care corpul folosește și depozitează glucoza și grăsimile, este una dintre cele mai importante căi metabolice din corpul uman. Rezistența la insulină, ca și inflamația, a fost modelată de forțe evolutive protectoare. Fiind întâlnită la organisme atât de diferite precum musculițe de oțet și oameni, funcțiile sale fundamentale s-au păstrat timp de milioane de ani de evoluție divergentă. Într-o perioadă în care omenirea murea din cauza unui exces de factori de stres precum agenții patogeni, prădătorii și inaniția, rezistența la insulină a contribuit la combaterea acestor factori ancestrali — transfera glucoza din mușchi în celulele inflamatorii pentru a întări răspunsul imun sau a păstra rezerva de glucoză din creier în timpul situațiilor stresante. Cortizolul, principalul hormon de stres în răspunsul de tipul „luptă sau fugi", determină rezistență la insulină. În perioadele de foamete, rezistența la insulină îi ajută pe oameni să aibă o rezervă mai mare de calorii, cum ar fi grăsimile, pentru a le folosi mai târziu. De asemenea, încurajează reproducerea, conservând nutrienții pentru dezvoltarea fetală în timpul sarcinii. În ziua de azi, rezistența la insulină este observată în numeroase cazuri de infecții cu răspuns inflamator activ, precum hepatita C, HIV sau sepsia, răspunsul organismului, posibil letal, la o infecție — de regulă, una bacteriană.

În obezitate, scopul inițial al rezistenței la insulină este benefic. Excesul de calorii poate fi toxic pentru adipocite și celelalte celule. Fără rezistența la insulină, care limitează asimilarea glucozei de către celulele adipoase, adipocitele se vor umfla și se vor sparge, în cele din urmă, reducând spațiul de depozitare pentru nutrienții în exces. Apoi se va declanșa un cerc vicios,

Scanned with OKEN Scanner

cu tot mai puține celule care să facă față poverii copleșitoare a unui corp bombardat de prea multe calorii. După colapsul țesutului adipos, o soartă similară ar avea celulele musculare și cele hepatice — organele s-ar autodigera efectiv.[21]

Însă, în cazul pacienților precum Carrie, rezistența excesivă la insulină determină creșterea necontrolată a glicemiei, ceea ce duce la diagnosticul de diabet zaharat de tip II. Printre complicațiile grave ale acestei afecțiuni se numără bolile cardiovasculare, accidentele vasculare cerebrale, retinopatia și neuropatia și insuficiența renală. Pacienților diabetici li se administrează medicamente pentru creșterea sensibilității la insulină sau injecții cu insulină pentru a menține glicemia la valori normale.

Aspirina, care este un antiinflamator, a ajutat cândva pacienții care sufereau de diabet de tip II, întrucât viza relația dintre diabet și inflamație. În numărul din iunie 1876 al publicației *Berlin Clinical Weekly*, medicul Wilhelm Ebstein a scris: „Pare să fie cert faptul că în unele cazuri de *diabetes mellitus* administrarea de salicilat de sodiu* are o influență asupra simptomelor de diabet. Aceste simptome (...) pot să dispară complet. Acesta este un beneficiu uriaș pentru pacient“[23]. La 25 de ani după ce articolul lui Ebstein a fost publicat, medicul Richard Williamson din Manchester, Anglia, a făcut aceeași descoperire: prin administrarea de doze mari de aspirină pacienților diabetici, s-a redus concentrația de glucoză din urină.[24]

---

* Acidul salicilic este un compus din care a derivat inițial substanța activă din aspirină. Salicilatul de sodiu este sarea sodică a acidului salicilic. Caracteristicile sale sunt similare cu cele ale aspirinei, cu câteva excepții[22].

Scanned with OKEN Scanner

Observațiile acestora nu au atras prea mult atenția până în a doua jumătate a secolului XX, când un pacient diabetic de origine britanică, aflat sub tratament cu insulină, s-a întors în spital cu artrită, suferind de febră reumatică. După ce i s-a administrat o doză mare de aspirină pentru tratarea artritei, doctorii au fost uluiți să constate că nu mai avea nevoie de injecțiile zilnice cu insulină. Studiile ulterioare au recomandat administrarea unei doze ridicate de aspirină în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip II. Dar medicii nu știau de ce și cum anume îi ajuta aspirina pe pacienți, iar prețul de plătit era mare, din moment ce efectele secundare determinate de administrarea unei doze mari de aspirină erau îngrozitoare: țiuit permanent în urechi, dureri de cap, amețeală și ulcer gastric. Medicii au rămas la medicamentele care înlocuiau insulina, care erau mai bine tolerate și mult mai adecvate pentru ceea ce știau ei legat de modul în care apărea diabetul.

În anii 1990, când Hotamisligil a descoperit că, în cazul șoarecilor obezi, țesutul adipos se comporta ca un organ imun, producând markeri inflamatori precum TNF-α, a fost uimit de un alt fenomen: legătura dintre TNF-α și rezistența la insulină. Blocarea exprimării TNF-α reducea rezistența la insulină în cazul șoarecilor. În plus, când Hotamisligil a injectat anticorpi împotriva TNF-α la șoarecii obezi, diabetici, diabetul a regresat. Se părea că TNF-α cauza rezistența la insulină, iar în 1996 Hotamisligil a arătat cum funcționa acest lucru: TNF-α perturba[25] calea de semnalizare a insulinei după ce aceasta se atașa de receptorii săi corespunzători, împiedicând-o să-și exercite funcțiile.

În anii care au urmat, Hotamisligil și alți oameni de știință au continuat să descopere în țesutul adipos un număr de molecule inflamatorii care jucau roluri

Scanned with OKEN Scanner

importante în inducerea rezistenței la insulină. S-a descoperit că citokinele produse de celulele adipoase, macrofage și limfocitele T, în special interleukina 1 (IL-1), reduc secreția de insulină[26] a celulelor pancreatice beta și le grăbesc degradarea. În mod surprinzător, studiile au arătat că, în cazul pacienților cu diabet de tip II, macrofagele nu populează doar țesutul adipos, ci și pancreasul.[27] Iar celulele pancreatice beta produc propriile citokine inflamatorii.

Este important de reținut că eliminarea țesutului adipos din tablou nu schimbă relația dintre inflamație și rezistența la insulină. Animalele slabe cărora li s-au injectat molecule inflamatorii au dezvoltat, de asemenea, rezistență la insulină, o dovadă că inflamația în sine era o piesă importantă din acel puzzle. Celulele inflamate au tendința de a ignora directivele insulinei, stimulând pancreasul să producă doze tot mai mari de insulină în încercarea de a asimila glucoza în țesuturi.

Între timp, cercetătorii care au desfășurat studii observaționale pe oameni au atras atenția asupra relației strânse dintre markerii inflamatori din sânge și rezistența la insulină. În 1999, studiul „Riscul aterosclerozei în comunități" a demonstrat că markerii inflamatori puteau prognoza evoluția diabetului de tip II. Numeroase alte studii au confirmat de atunci această descoperire. De exemplu, echipa lui Ridker a observat în 2001 că pacienții cu concentrații ridicate de PCR sau IL-6 în sânge aveau un risc mai mare de a fi diagnosticați cu diabet zaharat de tip II.[28]

Cu toate acestea, unii critici se întreabă dacă inflamația nu este doar un simptom al anumitor boli metabolice, și nu o posibilă cauză a acestora.[29] La urma urmei, glicemia ridicată sau concentrația anormală de colesterol în sânge, care este determinată de mâncatul excesiv,

Scanned with OKEN Scanner

poate, de asemenea să declanşeze inflamaţie, care afectează celulele pancreatice beta. Dar Hotamisligil şi alţi oameni de ştiinţă rămân fermi în această privinţă, subliniind rolul forţelor evolutive care au influenţat obezitatea şi rezistenţa la insulină. În epoca modernă, interacţiunile complexe dintre inflamaţie, ţesut adipos şi insulină, odată ce au devenit adaptative, determină toxicitate. Inflamaţia cronică, notează Hotamisligil, este dăunătoare şi reprezintă o cauză indubitabilă a acestui proces.[30] El indică experimente care arată că interferenţa cu inflamaţia determină reversia bolii, un răspuns biologic care există din timpuri străvechi şi este întâlnit la diferite tipuri de animale în ziua de azi. O musculiţă de oţet din genul *Drosophila* diabetică, de exemplu, poate fi vindecată prin blocarea căilor de semnalizare inflamatorii, aşa cum se poate face în cazul unui şoarece diabetic. Dar cercetătorul atrage atenţia că, în cazul organismelor mai evoluate, precum oamenii, căile de semnalizare implicate sunt mai complicate, solicitând eforturi mai mari pentru a descoperi mecanismele exacte care trebuie controlate în anumite boli.

Surplusul de glucoză în sânge sau de ţesut adipos nu este mereu corelat cu inflamaţia cronică, ascunsă, sau în detrimentul sănătăţii. Obezitatea este rar întâlnită în natură, iar în cazul unor animale precum focile şi urşii polari, grăsimea cu care sunt echipate le ajută să supravieţuiască în condiţii de mediu dure. Cu toate acestea, grăsimea lor naturală este diferită de obezitatea întâlnită la oamenii din perioada modernă şi nu este corelată cu aceleaşi riscuri. În fiecare toamnă, animalele care hibernează, cum sunt urşii şi liliecii, mănâncă excesiv, ajungând la ceea ce, în cazul oamenilor, ar fi considerat obezitate morbidă — unele specii ajung la un nivel de 80% ţesut adipos. În cazul

Scanned with OKEN Scanner

animalelor care hibernează, la fel ca și al oamenilor, grăsimea excesivă duce la alte semne ale sindromului metabolic: valori crescute ale glicemiei, hipertensiune și concentrații nesănătoase de colesterol. Dar rezistența la insulină este utilă în cazul acestor animale. Din moment ce insulina ajută la asimilarea glucozei în celule, rezistența la insulină stimulează celulele să folosească grăsimea drept combustibil, în locul glucozei, pregătind corpul pentru hibernare.

Animalele care hibernează nu se confruntă cu consecințe pe termen lung, determinate de scurta lor perioadă de obezitate. Își folosesc surplusul de grăsime în sezonul de iarnă și nu dezvoltă afecțiuni cronice cum sunt bolile cardiovasculare sau diabetul zaharat. Inflamația constantă, de nivel scăzut, care caracterizează obezitatea în cazul oamenilor din ziua de azi, începe să producă efecte. Starea tranzitorie a rezistenței la insulină, de la episoade intense la acalmie, la fel ca inflamația acută, este folosită în scop pozitiv înainte de a dispărea. Dar nu a fost și cazul lui Carrie, căci inflamația era determinată de grăsimea viscerală, dar și de alte organe — la un nivel mai extins — precum inima, creierul, mușchii, pancreasul și ficatul.

Ficatul, ca și țesutul adipos, este un organ metabolic principal, cu rol în digestie, sinteza de nutrienți și depozitarea acestora, și detoxificare. În obezitate, depozitele de grăsime se formează în ficat. Celulele Kupffer — macrofagele ficatului — sunt activate, transformând ficatul într-un situs secundar dominant al disfuncției metabolice și al inflamației. Metainflamația în sine poate contribui la dezvoltarea bolilor hepatice[31], de la simple acumulări de grăsime în ficat — cel mai întâlnit tip de boală hepatică în țările dezvoltate — la inflamație severă și fibroză extinsă.

Scanned with OKEN Scanner

Obezitatea afectează aproape fiecare sistem și organ, acest grad ridicat de răspândire fiind, de obicei, întâlnit în cele mai grave cazuri de inflamație acută. Sepsia, de exemplu, afectează multe organe, cauzând hipotensiune, tahicardie și modificări ale stării psihice. Pacientul septic are șanse aproape egale de recuperare sau de deces. Dar, în cazul celor cu grăsime viscerală, o metainflamație de nivel scăzut poate determina haos tăcut în corp — evită detecția și câștigă timp, persistând fără niciun plan.

***

Carrie se chinuise adeseori să aibă parte de un somn odihnitor. În primul rând, acumularea de grăsime de la nivelul gâtului și din jurul stomacului determinase creșterea presiunii la nivelul căilor respiratorii, ceea ce cauza obstrucționarea respirației și determina apnee. Episoadele intermitente de niveluri scăzute de oxigen în sânge accentuau inflamația ascunsă. Dar, timp de câteva nopți lungi și interminabile într-o primăvară, în timp ce aștepta rezultatele unei mamografii, problemele sale cu somnul s-au agravat. În timpul unei autoexaminări, a descoperit un mic nodul la nivelul sânului stâng. Știa că această mică masă de celule putea să-i scurteze sau să-i schimbe pentru totdeauna viața. Era îngrozită de posibilitatea de a avea cancer, deși nimeni din familia sa nu avea un astfel de istoric.

Legătura strânsă dintre obezitate și cancer este susținută de numeroase mecanisme precum rezistența la insulină și nivelurile ridicate de glucoză și colesterol în sânge — toate fiind dovezi ale unui metabolism perturbat. Inflamația conferă un risc puternic suplimentar.[32] Citokinele produse de celulele adipoase reprezintă

Scanned with OKEN Scanner

începutul unei simbioze periculoase. Atunci când se dezvoltă împreună cu celulele canceroase, adipocitele le stimulează pentru a produce mai multe citokine. La rândul lor, celulele tumorale stimulează adipocitele pentru a produce și mai multe citokine, ceea ce contribuie la evoluția tumorii. Dacă o celulă canceroasă poate să metastazeze în țesutul adipos, se va găsi într-o mare de citokine care îi pot îmbunătăți șansele de supraviețuire. În cazul pacienților supraponderali și obezi, adipocitele au tendința de a exprima o cantitate excesivă de citokine inflamatorii precum IL-1β, IL-6 și TNF-α, care sunt asociate cu un risc mai mare de a dezvolta cancer. Prin urmare, nu este nicio surpriză faptul că multe tipuri de cancer se formează chiar lângă celulele adipoase, cum este cazul cancerului gastric, de colon și ovarian. Mediul pe care îl întreține celulele adipoase pentru a le ajuta să supraviețuiască în straturi groase de țesut adipos este același care contribuie la dezvoltarea tumorilor.

Carrie avea să afle curând că nodulul de la nivelul sânului nu era malign. Dar trebuia să-și facă o altă mamografie după un an, pentru a se asigura că acel nodul rămânea la fel. Era extrem de ușurată. La puțin peste 40 de ani, „vârsta bătrâneții pentru cei tineri", după cum scrisese cândva Victor Hugo, părea să mai aibă suficient timp pentru a-și trăi viața. Și-a propus să încerce încă o dată să scape de kilogramele în plus și să recurgă la terapii medicamentoase și la intervenții chirurgicale dacă avea să fie nevoie. Dar pentru Carrie, să rămână sănătoasă nu însemna doar să piardă kilogramele în plus, să elimine un obstacol fizic, ci să lupte împotriva unei forțe care nu avea legătură cu nivelul de percepție al durerii sau cu reflexia într-o oglindă, ci care îi afecta fiecare celulă din corp.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația ascunsă, care perturba calea de semnalizare a insulinei și a altor molecule de reglare metabolică precum leptina, îi alimenta senzația de foame. Orice dietă ar fi urmat, trebuia să fie adaptată pentru a lupta împotriva acestei inflamații de nivel scăzut.

Inflamația silențioasă poate să explice cum anume declanșează obezitatea o serie de patologii debilitante sau de ce o persoană se poate confrunta cu diferite tipuri de factori de risc atât pentru boli cardiace, cât și pentru diabet — sindromul metabolic. Ceea ce rezultă este o rețea complexă, interconectată, în centrul căreia se află inflamația, o ipoteză „a originii comune" care creează o legătură între cele mai mari amenințări moderne la adresa sănătății noastre. Printre bolile cronice care au tendința de a se dezvolta concomitent nu se află doar bolile cardiovasculare, accidentele vasculare cerebrale, cancerul, diabetul zaharat și obezitatea, ci și afecțiuni neurodegenerative, precum Alzheimer. Un individ cu una dintre aceste afecțiuni are o probabilitate mai mare de a dezvolta și o alta. Nu este o coincidență, de fapt, că aceste afecțiuni metabolice apar pe măsură ce vârsta avansează.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

Materia cenușie

Pe măsură ce îmbătrânea, Ilia Mecinikov a observat că abdomenul îi tot creștea în dimensiuni. Jurnaliștii comentaseră despre „părul lui rebel, adunat în smocuri, răvășit ca un lan de grâu după o furtună".[1] În buzunarele costumelor sale uzate erau îngrămădite ziare și scrisori, arătând ca „unul dintre acei vânători de cărți sau colecționari boemi care băntuiau pe malurile Senei". Își lăsa umbrelele în tren, uita să-și scoată galoșii când intra undeva și adeseori își lăsa la întâmplare pălăria de fetru și ochelarii. Dar, când căuta prin teancuri de articole științifice sau printre instrumentele de laborator, găsea mereu imediat ce voia. Fiind ateu toată viața sa, Mecinikov respingea viziunile despre viața de apoi. În schimb, a devenit obsedat să găsească „un leac" pentru îmbătrânire. A inițiat primul studiu metodic al îmbătrânirii, inventând termenul de „gerontologie" în 1903. Majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

centenarilor, a observat el, erau oameni simpli. Mare parte din atenția sa, pe plan științific, era acordată macrofagelor, la fel ca în tinerețe. Dar acum adoptase o viziune mai nuanțată asupra iubitelor sale celule. Macrofagele apărau un organism împotriva invadatorilor, dar ajutau și la menținerea țesuturilor. Mecinikov suspecta că macrofagele jucau un rol în multe dintre bolile debilitante ale bătrâneții. Poate, s-a gândit el, nu existau doar eroi, ci și antieroi și toate nuanțele de gri dintre cele două categorii.

Ideile lui Mecinikov despre macrofage și îmbătrânire, considerate ezoterice la vremea sa, s-au bucurat de o revigorare la finalul secolului XX. Oamenii de știință au descoperit că macrofagele jucau un rol nu doar în procesul de îmbătrânire, ci și în afecțiunile asociate cu acesta, printre care bolile neurodegenerative precum Alzheimer și chiar tulburările psihice precum depresia.

În anii 1990, medicul geriatru italian Luigi Ferrucci, acum director științific la Institutul Național al Îmbătrânirii din Baltimore, Maryland, a analizat mecanismele misterioase ale îmbătrânirii. El a observat că unii dintre pacienții săi în vârstă se chinuiau să se descurce cu activitățile zilnice dintr-un scaun cu rotile, în timp ce alții alergau maratoane. Vârsta cronologică a unei persoane părea să fie o unitate de măsură îndoielnică a stării de sănătate. Exista vreo modalitate, s-a întrebat el, prin care să evalueze vârsta *biologică*? Poate un marker sangvin relevant, care să determine ce indivizi vor muri mai repede decât alții?

Lui Ferrucci i-au atras atenția numeroasele cercetări care asociau inflamația cronică, de nivel scăzut, cu bolile cardiace, obezitatea, diabetul, cancerul, demența și alte afecțiuni de care pacienții săi în vârstă

Scanned with OKEN Scanner

sufereau în general. A decis să se concentreze asupra citokinei IL-6, care, așa cum arătau studiile anterioare, anticipa riscul de infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, diabet zaharat și chiar deces.[2] Era prezentă în cantitate mare în vasele de sânge ale persoanelor obeze, produsă nu doar de celulele imune, ci și de țesutul adipos și de cel muscular. Ferrucci a măsurat nivelul de IL-6 din sângele indivizilor de vârstă mijlocie sănătoși și mobili, monitorizându-i pe o perioadă de patru ani. A descoperit că nivelurile ridicate puteau să prognozeze cine avea să devină, în cele din urmă, disfuncțional, necesitând asistență pentru activități zilnice precum deplasatul, mâncatul, spălatul sau folositul toaletei.

Uimit de descoperire, și-a trimis rezultatele editorilor de la revistele științifice de prestigiu. Dar descoperirile sale au fost primite cu indiferență și chiar ridiculizate. Editorii au considerat rezultatele lui Ferrucci drept absurde, insistând că inflamația pe care o descoperise era doar o consecință a bolii, posibil din cauza infecțiilor necunoscute prezente la oamenii mai în vârstă. Inflamația putea să joace un rol central — sau chiar să fie o parte importantă — într-un proces atât de complex ca îmbătrânirea, oricât de absurd ar fi părut. Ferrucci și-a publicat rezultatele doar după ce a primit multe respingeri. Mai târziu, și-a dat seama că IL-6 era un indicator imperfect: chiar dacă pacienții nu aveau niveluri ridicate de IL-6, starea unora dintre ei începea să se degradeze oricum. Dar nu și-a pierdut entuziasmul. IL-6, și-a imaginat el, era doar o parte din poveste — nu povestea în sine.

Într-o seară liniștită de vară de la finalul veacului trecut, Ferrucci lua cina împreună cu prietenul și colegul său Claudio Franceschi la Modena, în Italia.

Scanned with OKEN Scanner

Franceschi era pe atunci directorul filialei Institutului Național de Gerontologie din Italia. Ca de obicei, discuția celor doi prieteni s-a îndreptat spre legăturile dintre inflamație și îmbătrânire. Știau că inflamația de nivel scăzut apărea, de obicei, odată cu înaintarea în vârstă; persoanele în vârstă aveau concentrații mai mari de citokine inflamatorii în sânge, fiind exprimate mai multe gene implicate în inflamație, în comparație cu persoanele mai tinere. Studiile au arătat că existau asocieri între markeri precum IL-6, PCR, TNF-α, IL-1β și IL-18 și un risc crescut de boli cronice, dizabilitate și chiar deces în cazul persoanelor în vârstă. Acest tip de inflamație trebuia să fie luat în serios, iar, dacă avea să fie, a decis Franceschi, atunci îi trebuia un nume corespunzător. A denumit-o pur și simplu *inflamație asociată cu înaintarea în vârstă**: inflamația ascunsă cu care se confruntau cei vârstnici.

***

Pe lângă toți factorii care pot declanșa inflamația în cazul persoanelor tinere, vârstnicii se confruntă cu câteva dificultăți suplimentare care contribuie la *inflammaging*. Unele sunt evidente, putând fi percepute cu ochiul liber. Țesutul adipos tinde să se deplaseze de la periferie spre mijlocul corpului odată cu vârsta, astfel că se formează grăsime abdominală viscerală cu un nivel ridicat de inflamație. Scăderea concentrației de hormoni sexuali precum estrogenul și testosteronul în timpul menopauzei și andropauzei poate să cauzeze,

* În original, în engl. *inflammaging* — joc de cuvinte, care nu poate fi reprodus în limba română, între *inflammation* (inflamație) și *aging* (îmbătrânire). Am optat, prin urmare, pentru o explicație clară a conceptului. (N.t.)

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea, inflamație. Hormonii sexuali controlează macrofagele și alte celule imunitare, iar în absența lor, acestea nu mai pot fi controlate și reglate. De exemplu, estrogenul reduce activitatea macrofagelor în țesutul osos. Nivelul scăzut de estrogen după menopauză contribuie la degradarea mai rapidă a osului și la o perioadă de recuperare mai mare. Inflamația cronică în sine poate determina, la rândul ei, scăderea nivelului de hormoni sexuali, menținând un cerc vicios.

Noțiunea de inflamație asociată cu înaintarea în vârstă a dobândit o importanță tot mai mare[3] în anii următori, după ce Franceschi a propus acest termen, iar în 2013 a fost recunoscută drept una dintre „trăsăturile distinctive ale îmbătrânirii"[4], reprezentate de câteva mecanisme biologice esențiale care determină, cel mai probabil, îmbătrânirea oamenilor. Genele, de exemplu, au tendința de a deveni mai instabile și mai predispuse mutațiilor și modificărilor epigenetice de-a lungul timpului. Moleculele inflamatorii și alți factori de stres se acumulează în corpurile îmbătrânite, care, în mod paradoxal, nu mai pot să gestioneze un astfel de stres. Celulele stem care înlocuiesc celulele specializate în întregul organism încep să se împuțineze, la fel ca telomerii. Telomerii sunt fragmente scurte de ADN care acționează ca o protecție a capetelor cromozomilor, structurile fusiforme ale celulelor noastre, care conțin mare parte a informației genetice. Telomerii sunt similari protecțiilor din plastic de la capetele șireturilor, datorită cărora acestea nu se destramă. Studiile au arătat că persoanele cu telomeri mai lungi duc o viață mai lungă și mai sănătoasă decât cele cu telomeri mai scurți.

Inflamația asociată cu înaintarea în vârstă a fost o caracteristică, dar și o forță care le-a unit pe toate

Scanned with OKEN Scanner

celelalte. Caracteristicile nu sunt entități independente, ci procese strâns corelate, care converg spre acest tip de inflamație, ca spițele unei roți. Fiecare caracteristică în parte poate să alimenteze acest tip de inflamație, o flacără mocnită care însoțește procesul îmbătrânirii. În centrul acesteia se află stimularea constantă a sistemului imunitar înnăscut, în cadrul căruia, așa cum a bănuit Mecinikov, macrofagele joacă un rol central.

Pe măsură ce înaintăm în vârstă, în corpurile noastre se acumulează resturi biologice. Celulele lezate sau distruse, proteinele pliate greșit și alte fragmente alterate, cu mutații sau deplasate, se acumulează în țesuturi și organe, stresând sistemul. Mitocondriile, acele organite omniprezente în celule, care produc energia indispensabilă pentru viața omului, pot fi lezate sau inactivate. Toate aceste deșeuri stimulează macrofagele și alte celule imunitare.[5] Acestea încearcă să scape de „gunoi", reacționând ca și cum s-ar confrunta cu un agent patogen autentic și contribuind astfel la inflamația asociată cu înaintarea în vârstă. Tendința organismului nostru de a acumula resturi biologice nu este doar o funcție influențată de vârstă, ci și de mediul înconjurător. De fapt, orice factor extern inflamator sau antiinflamator — precum alegerile alimentare — poate să afecteze una sau mai multe caracteristici ale înaintării în vârstă.[6]

Potențialul inflamator al celulelor afectate nu se rezumă doar la declanșarea unui răspuns imun, ci se extinde mult mai departe. Celulele alterate pot să-și repare propriile erori sau pot să se autodistrugă, protejând corpul de consecințe nedorite — precum tumori care apar dintr-un material genetic cu erori. Dar există și o a treia opțiune: unele celule alterate pot să nu

Scanned with OKEN Scanner

treacă pur și simplu testul timpului.[7] Nemaiputând să-și îndeplinească îndatoririle, nu se mai dezvoltă și nu se mai divid, dar rămân vii, intrând într-o etapă de pensionare cunoscută drept *senescență*. Celulele senescente secretă inițial substanțe care ajută la repararea țesutului lezat. Dar în timp, pe măsură ce numărul lor scade, determină perturbări la nivelul structurii organelor și țesuturilor. Senescența nu este o schimbare bruscă, ci o evoluție graduală, de la o caracteristică tranzitorie, reversibilă, la una cronică, imuabilă. Iar celulele senescente, chiar dacă s-au distanțat de responsabilitățile lor obișnuite, sunt departe de a fi inactive. Devin agenți inflamatori puternici, producând citokine precum IL-6 și IL-1β, modificând comportamentul celulelor normale din apropiere și al tuturor celorlalte, inclusiv al celulelor imune. Pe măsură ce se acumulează odată cu vârsta, pot fi întâlnite în toate tipurile de țesuturi umane, în piele, ficat, plămâni, creier, vase de sânge, articulații și rinichi. Populează celulele pancreatice producătoare de insulină și miocardul. Stimulează inflamația în plăcile ateromatoase — făcându-le mai susceptibile la rupere — și în grăsimea viscerală, unde se refugiază de obicei. Pot să declanșeze o multitudine de boli inflamatorii cronice. Celulele senescente pot fi una dintre cauzele multor afecțiuni pe care le asociem cu înaintarea în vârstă.

***

Pe la vârsta de 50 de ani, Mecinikov a început să se teamă de moarte. Vorbea des despre asta în prelegerile, cărțile și articolele sale. În laboratorul său, încerca să se clarifice. Această anxietate a devenit acută atunci când rinichii săi, nemaiputând să filtreze toxinele așa

Scanned with OKEN Scanner

cum o făceau odată, au început să-i cedeze. Dădea vina pe macrofage pentru barba sa grizonantă, afirmând că acestea îi devoraseră pigmentul din firele de păr. Acest lucru este parțial adevărat, după cum știm azi: macrofagele joacă un rol în pierderea pigmentului în timpul ciclurilor de creștere a firelor de păr, iar studiile pe animale[8] au sugerat că inflamația continuă, determinată de activarea imunității înnăscute, poate contribui la pierderea culorii părului. Dar procesul este complex și are parțial o bază genetică. La puțin peste 70 de ani, după ce suferise mai multe crize cardiace, Mecinikov a murit, în cele din urmă, din cauza insuficienței cardiace, fără să știe că macrofagele, care îi controlaseră viața, îi influențaseră și moartea. Și-a donat trupul cercetării medicale, dându-și acordul să fie disecat și desfigurat în numele științei.

Mecinikov știa că maladiile care apăreau în organismele bătrâne aveau tendința de a se influența reciproc. Insuficiența renală putea să determine alte afecțiuni — poate unele care aveau să se dovedească letale. Procesul de îmbătrânire are loc lent, astfel că e imposibil de diagnosticat momentul debutului, de identificat fulgul de zăpadă vinovat într-o avalanșă devastatoare. Un organ începe să funcționeze mai greu. Apare o slăbiciune la nivelul oaselor și mușchilor. Evoluția acestor boli, care au fost considerate în general fără legătură, este silențioasă și încurajează inflamația. Studiile au arătat că există legături între inflamația asociată cu înaintarea în vârstă și multe afecțiuni specifice acestei vârste, precum bolile cardiovasculare, obezitatea, diabetul zaharat, cancerul, bolile renale, poliartrita, bolile pulmonare, pierderea masei musculare, osteoporoza, fragilitatea, demența și depresia.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația ascunsă poate crește riscul de a dezvolta insuficiență renală[9], iar reversul este și mai bine cunoscut. Când rinichii nu funcționează corespunzător, în corp se acumulează factori declanșatori ai inflamației[10], printre care deșeuri biologice. Corpul se umflă cu fluide, ceea ce produce inflamarea intestinului și eliberarea unor toxine precum lipopolizaharidele. Lipopolizaharidele, care se găsesc în pereții externi ai unui anumit tip de bacterii, sunt endotoxine — toxine bacteriene care declanșează inflamația. Sunt unele dintre cele mai puternice activatoare ale sistemului imunitar înnăscut. Circulă în sânge și simulează o infecție de nivel scăzut, declanșând eliberarea citokinelor inflamatorii precum IL-1β, IL-6 și TNF-α. Din acest punct, rinichii afectați nu mai pot să elimine corespunzător citokinele inflamatorii, care persistă în sânge și în țesuturi. Inflamația agravează insuficiența renală preexistentă și catalizează alte complicații inflamatorii, precum bolile cardiovasculare, care reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în rândul pacienților cu boli renale.

Inflamația contribuie, de asemenea, și la afecțiuni precum osteoporoza și artrita. Interferează cu procesele reparatorii de la nivelul oaselor și stimulează osteoclastele — macrofagele din țesutul osos — și alte celule imunitare să distrugă osul, jucând un rol în scăderea excesivă a densității osoase. Osteoartrita, despre care se credea înainte că era o simplă boală articulară, este acum considerată, parțial, o boală inflamatorie[11]. În cazul osteoartritei, inflamația este mai subtilă decât în poliartrita reumatoidă, iar răspunsul imun înnăscut predomină.* Macrofagele, care reacționează la stres

* Macrofagele reprezintă până la 60% din celulele inflamatorii[12] care se găsesc în țesutul sinovial al pacienților cu osteoartrită, în timp ce limfocitele T, doar 20%.

Scanned with OKEN Scanner

mecanic și leziunile tisulare ce se pot produce după mulți ani de suprasolicitare, ajung în articulațiile pacienților cu osteoartrită, în timp ce unele dintre leucocitele sistemului imunitar dobândit, limfocitele T și B, au tendința de a fi predominante în poliartrita reumatoidă. Celulele dintr-o articulație supusă stresului pot, de asemenea, să producă propriii factori inflamatori care contribuie la degradarea țesutului normal. Multe boli inflamatorii cresc riscul de osteoporoză, precum bolile autoimune, obezitatea, dar și scăderea nivelului de hormoni sexuali la bătrânețe.

Mușchii, la fel ca oasele, suferă consecințele trecerii timpului. Majoritatea persoanelor încep să piardă din masa musculară și din putere la începutul vârstei mijlocii, dar procesul se desfășoară cu o viteză semnificativ mai mare în cazul unora, pe măsură ce anii trec. Deși acest lucru se poate întâmpla din cauza unor probleme precum alimentația necorespunzătoare și lipsa de activitate fizică, oamenii de știință au subliniat și efectele dăunătoare ale inflamației ascunse asupra mușchilor.[13] Și, ca și în cazul oaselor, macrofagele joacă un rol principal.[14]

Tabloul bătrâneții pe care îl conturează inflamația asociată cu înaintarea în vârstă este sumbru. Organele se deteriorează. Oamenii încep să meargă mai încet și chiar să înțepenească. Forța scade și până și o strângere de mână devine complicată. O căzătură, o fractură sau orice tip de leziune rezultată din neatenție devin aproape inevitabile. Spitalizare, dizabilitate și risc de deces.

Acești indivizi vulnerabili sunt, în mod inevitabil, mai susceptibili la boli neurologice și psihice. Poate că de acest lucru îi fusese cel mai frică lui Mecinikov, dincolo de pierderea controlului asupra propriului

Scanned with OKEN Scanner

corp: să-și piardă mințile și să-i rămână neterminate nenumăratele cercetări la care lucra. Și, după aproape 100 de ani de la moartea sa, știința modernă a început să descopere rolul controversat al inflamației în cazul acestor afecțiuni înfricoșătoare.

***

În 1906, psihiatrul și neuroanatomistul german Alois Alzheimer a examinat fragmente cerebrale microscopice provenind de la fosta sa pacientă, Auguste Deter, în vârstă de 56 de ani, care decedase recent. Timp de câțiva ani, Deter fusese unul dintre pacienții săi la un cămin din apropiere de Frankfurt, unde o adusese soțul său după ce ea începuse să se confrunte cu episoade neobișnuite de paranoia, agitație, confuzie și probleme de memorie. Alzheimer a observat fibre și agregări neobișnuite de materie în neuronii lui Deter și în jurul acestora. „Materie ciudată", a scris el despre descoperirile sale[15], desenând ceea ce văzuse. A realizat schițe și cu celulele microgliale, macrofagele din creier, care se aflau chiar lângă neuroni. Când a prezentat cazul la o conferință de psihiatrie din Tübingen ulterior, în cursul acelui an, nu a stârnit prea mult interesul auditoriului.

Cândva rară, boala Alzheimer este acum cauza principală a demenței în societățile îmbătrânite. Demența este un termen general pentru alterarea capacității unei persoane de a gândi, de a-și aminti lucruri și de a lua decizii. „Materia ciudată" pe care o observase Alzheimer era formată din proteine amiloid și proteine tau. În boala Alzheimer, în creier se formează plăci din proteine amiloid pliate greșit și „gheme" din proteine tau, ambele fiind considerate semne distinctive

Scanned with OKEN Scanner

ale afecțiunii. În dezvoltarea bolii Alzheimer sunt implicate și unele gene, dar cel puțin o treime dintre cazurile înregistrate la nivel global[16] sunt atribuite unor factori de risc precum lipsa activității fizice, fumat, poluare, hipertensiune, obezitate, diabet, concentrații mari de colesterol și traumatisme craniene.

Dar nu toți au soarta lui Deter. Autopsiile au arătat că, în cazul unora, deși se formează plăci de amiloid și gheme de proteine tau la vârstă înaintată, aceste persoane nu prezintă simptomele bolii Alzheimer. Oamenii de știință încearcă să explice acest mister, parțial prin intermediul sistemului imunitar și al inflamației.

Această idee, ca multe altele referitoare la legătura dintre inflamație și boli, datează de pe vremea lui Virchow, care a asociat inflamația nu doar cu boli precum diabetul zaharat, cancerul și bolile cardiovasculare, ci și cu afecțiuni neurologice. De fapt, schițele unor mici celule cerebrale sferice, de suport, diferite de neuroni, publicate în 1858, în revista *Cellular Pathology*, semănau destul de bine cu celulele microgliale moderne.[17] Când unele studii, precum cel al lui Ferrucci, au început să descopere legături între inflamație și demență la jumătatea anilor 1990, majoritatea oamenilor de știință au presupus că inflamația era un răspuns la leziunile tisulare. Însă un cercetător în neuroștiințe de la Universitatea din Bonn, pe nume Michael Heneka, a presupus altceva. Amintindu-și de desenele minuțioase ale lui Alois Alzheimer, care înfățișau microglia, a suspectat că inflamația poate avea, de asemenea, un rol activ, declanșând diferite boli. În mai 2010, a îndepărtat o genă inflamatorie — care codifica inflamazomul NLRP3 — dintr-o linie de șoareci de laborator predispuși la demență. După aceea,

Scanned with OKEN Scanner

animalele au trecut cu succes testele de memorie și nu au dezvoltat niciun handicap mintal.

Heneka era sceptic.[18] Experimentul său sugera că inflamația putea să joace un rol în declanșarea demenței. Cercetările subliniaseră tot mai mult rolul important al inflamației în bolile neurodegenerative precum boala Alzheimer, boala Parkinson și alte forme de demență, sau chiar în unele tipuri mai blânde de disfuncții neurologice. În ultimii ani, oamenii de știință au început să descopere tot mai multe gene implicate în patologia bolii Alzheimer. Aproape toate sunt corelate cu sistemul imunitar[19], în special cu cel înnăscut, precum acele variante ale genelor (alele) care transformă celulele microgliale din celule protectoare în celule patologice.

Celulele microgliale, cele mai numeroase celule din creier, cu excepția neuronilor, sunt esențiale pentru corelația dintre inflamație și bolile neurodegenerative.[20] Precum macrofagele, au rol în repararea țesutului și încearcă să protejeze creierul de infecții, toxine sau de orice altceva care poate leza neuronii. Plăcile de amiloid, similare unor cristale, caracteristice pentru boala Alzheimer, cu molecule de suprafață care amintesc de o bacterie, sunt corpuri străine care determină un răspuns imun înnăscut, dezvoltat în mii de ani. Microgliile încearcă să digere amiloidul, așa cum fac macrofagele cu particulele de colesterol din plăcile ateromatoase. În acest proces, eliberează cantități mari de citokine precum TNF-α, IL-1β și IL-6, activând și alte microglii. Acest proces, de obicei trecător, devine constant în cazul bolii Alzheimer, iar microgliile sunt extrem de excitabile și de hiperactive. Inflamația cronică declanșată afectează neuronii, alimentând demența. Când celulele nervoase se inflamează, conexiunile

Scanned with OKEN Scanner

dintre acestea sunt afectate în ceea ce privește capacitatea de învățare și memorare a informației. Inflamația poate să alimenteze și dezvoltarea[21] plăcilor și ghemelor în mod direct sau prin alterarea capacității celulelor microgliale de a le îndepărta.

În 2013, Teresa Gomez-Isla, neurolog la Universitatea Harvard, a realizat autopsii ale unor creiere pline cu plăci de amiloid și gheme de proteine tau.[22] În mod ciudat, doar unii subiecți manifestaseră simptome de demență în timpul vieții. Gomez a făcut o descoperire uluitoare: în creierele pacienților cu demență se găseau mai multe celule inflamatorii decât în cazul celor care nu manifestaseră simptome. Plăcile și ghemele din creier, s-a gândit ea, aveau nevoie probabil de inflamație[23] pentru ca boala să se manifeste, o relație similară cu cea dintre plăcile ateromatoase și inflamație, în cazul bolilor cardiovasculare. Poate că inflamația, într-o proporție mai mare decât plăcile și ghemele în sine, determina moartea neuronilor, ducând la pierderi de memorie și alte probleme cognitive.

Timp de secole, oamenii de știință au crezut că, în realitate, creierul era imun la reacțiile inflamatorii ale corpului, protejat de o barieră hematoencefalică puternică, un strat gros de celule endoteliale prin care nu se putea trece decât în circumstanțe grave, precum leziuni craniene catastrofale. În urmă cu doar câteva decenii se considera că, de fapt, creierul era impermeabil pentru celulele imune și proteinele inflamatorii care circulau în tot corpul. Acum știm că macrofagele și citokinele pot trece prin bariera hematoencefalică sau pot trimite semnale inflamatorii prin celulele endoteliale, favorizând dezvoltarea plăcilor de amiloid și a ghemelor de proteine tau, stimulând celulele microgliale și afectând neuronii. În boala Alzheimer, pe măsură ce microgliile

Scanned with OKEN Scanner

devin din ce în ce mai ineficiente în eliminarea plăcilor de amiloid, sunt recrutate macrofage din tot corpul pentru a li se alătura, intensificând inflamația.

Un organism inflamat la vârsta de 40 sau de 50 de ani sau chiar mai devreme este asociat cu un risc de deteriorare cognitivă în următorii ani.[24] Concentrațiile mari de markeri inflamatori în sânge prognozează scăderea volumului cerebral, problemele de memorie și alte probleme cognitive și afecțiuni grave din spectrul demenței, precum boala Alzheimer.[25] Acest lucru este valabil pentru cei care se confruntă cu boli inflamatorii cronice, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiunea arterială, poliartrita reumatoidă și bolile inflamatorii intestinale. Prevenirea sau tratarea afecțiunilor inflamatorii cronice este un pas esențial pentru menținerea agilității mintale la bătrânețe.

Și infecțiile cronice frecvente, precum amigdalitele sau parodontita[26], pot crește riscul de demență în viitor. La fel și infecțiile intercurente, dar severe, precum pneumoniile care necesită spitalizare. Pacienții cu septicemie — în cazul cărora un răspuns imun exagerat la infecție duce la declanșarea inflamației în tot corpul și la funcționarea necorespunzătoare a multiple organe — sunt predispuși să se confrunte cu o deteriorare cognitivă rapidă și cu episoade de delir. În unele cazuri, inflamația poate să cauzeze leziuni cerebrale permanente până la un anumit nivel. Iar în timpul infecțiilor ușoare, precum răceala sau gripa, inflamația de la nivel cerebral poate contribui la „ceața cerebrală", acea stare de confuzie specifică, ce are tendința de a acompania aceste afecțiuni.

Un accident vascular sau o leziune traumatică cerebrală poate să crească, de asemenea, riscul de demență.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamația este o cauză și o consecință deopotrivă a multor accidente vasculare cerebrale. Procesele inflamatorii care afectează vasele de sânge ce alimentează inima le pot afecta și pe acelea care asigură alimentarea creierului. Persoanele care se confruntă cu traumatisme cerebrale, precum jucătorii de fotbal care au suferit una sau mai multe contuzii, pot să dezvolte inflamație persistentă și acumulări de amiloid și de proteine tau la nivel cerebral.[27] Accidentele vasculare și traumatismele cerebrale pot determina inflamarea creierului și nu duc doar la dificultăți cognitive, ci și la tulburări de dispoziție, precum depresia. Astăzi, oamenii de știință corelează inflamația ascunsă cu boli neurodegenerative și psihice deopotrivă.[28]

***

În anii 1980, la mai bine de un secol după ce Mecinikov, depresiv, a încercat să-și producă inflamație în corp printr-o boală infecțioasă, oamenii de știință au început să descopere paralele între boală și depresie. O boală care provoacă inflamație în organism afectează și mintea. Oamenii care sunt bolnavi simt oboseală psihică și fizică deopotrivă. Pot să devină triști și anxioși, izolându-se de ceilalți. Mănâncă mai puțin și se mișcă mai lent. Somnul le este afectat și nu-i mai interesează bucuriile vieții. Probabil, de-a lungul evoluției, astfel de comportamente ne-au ajutat să ne concentrăm mai mult pe modalitățile de a învinge boala și mai puțin asupra unor preocupări mai mărunte — să căutăm mâncare și să o consumăm — și să ne izolăm, ca să nu-i infectăm și pe ceilalți. Aceste comportamente, care au la bază un răspuns imun înnăscut, sunt foarte similare cu simptomele depresiei.

Scanned with OKEN Scanner

Prima dată când a încercat să se sinucidă, Mecinikov era un tânăr bărbat îndrăgostit de soția sa, Ludmilla Feodorovici, o femeie bolnavă, suferind de tuberculoză. Ea a murit după câțiva ani de căsătorie, determinându-l pe Mecinikov să-și înăbușe jalea cu o cantitate mare de morfină. Acesta a continuat să se confrunte cu episoade de depresie în timp ce lucra în laborator, până când Olga, cea de-a doua soție, a căzut la pat răpusă de febră tifoidă, iar din cauza tensiunilor politice, condițiile de lucru de la universitate s-au înrăutățit. La vremea aceea, Mecinikov a încercat să se sinucidă inoculându-și *Borrelia*, o bacterie spiralată, care determină febră recurentă. A supraviețuit, la fel și Olga, și în cele din urmă a avut parte de zile mai bune la Institutul Pasteur.

În general, se consideră că depresia apare din cauza nivelului redus de serotonină din creier, iar multe medicamente antidepresive sunt menite să crească nivelul de serotonină. Un astfel de medicament, denumit Prozac, a fost lansat pe piață în anii 1990, aducând profituri anuale de milioane de dolari și, în cele din urmă, de miliarde de dolari. Cam în aceeași perioadă, psihiatrul R.S. Smith din San Jose a publicat — într-un jurnal medical obscur — un articol controversat, intitulat „Teoria macrofagică a depresiei", fără a atrage atenția.[29] El sugera că citokinele inflamatorii produse de macrofage puteau să ajungă până în creier și să contribuie la declanșarea depresiei.* Au urmat și alte articole care asociau sistemul imunitar cu depresia și care au fost trecute cu vederea. Între timp, oamenii de știință care se ocupau de studiul organismelor vii au descoperit că

* Cercetările realizate până în prezent arată că, în cazul pacienților cu depresie, pot fi întâlnite disfuncții atât la nivelul răspunsului imun înnăscut, cât și la nivelul răspunsului imun dobândit[33].

Scanned with OKEN Scanner

injectarea șoarecilor de laborator cu stimuli inflamatori precum bacteriile patogene, lipopolizaharidele sau citokinele îi făcea pe șoareci să se comporte ca și cum ar fi fost supuși unor stresori psihici.

Ideea că macrofagele puteau să afecteze dispoziția era una extrem de controversată, punând sub semnul întrebării nu doar dogma biologiei, ci și un curent filosofic dualist, de nestrămutat, care exista încă de pe vremea lui Descartes și care separa în mod ferm mintea de corp, tulburările de dispoziție aflându-se foarte departe de sfera bolilor fizice. Bariera hematoencefalică era o dovadă solidă a acestei convingeri, dar curând a început să se clatine — la fel ca și baza ei filosofică.

Cercetările de până acum au arătat că inflamația poate afecta nu doar sănătatea fizică, ci și pe cea psihică — depresie, tentativă de suicid, anxietate, sindromul de stres posttraumatic, schizofrenie, tulburare bipolară și autism.[30] La baza sănătății psihice se află și o componentă genetică (mai mult în unele cazuri, precum schizofrenia și tulburarea bipolară, și mai puțin în cazul altora, precum depresia). Multe dintre aceste gene asociate cu depresia sunt corelate cu sistemul nervos și cu cel imunitar.

La începutul secolului XXI, oamenii de știință au început să descopere în medie concentrații mai ridicate de markeri inflamatori, precum PCR, în cazul indivizilor cu depresie sau inflamație ascunsă înainte de punerea diagnosticului de depresie. Cercetările au indicat, de asemenea, o relație direct proporțională: cu cât un pacient cu depresie avea o inflamație mai intensă în corp, cu atât simptomele depresiei aveau să fie mai serioase. De exemplu, într-un studiu[31] de mari dimensiuni realizat în 2013, au fost evaluați peste 70 000 de indivizi pentru simptome din spectrul

Scanned with OKEN Scanner

tulburărilor psihice sau depresiei. Cercetătorii au descoperit că, pe măsură ce inflamația devenea din ce în ce mai intensă în corpul subiecților — fiind evaluată prin concentrația de PCR —, riscul de a se confrunta cu tulburări psihice, depresie sau chiar spitalizare creștea. Între timp, mai multe studii care au presupus tehnici avansate de imagistică cerebrală au arătat că inflamația din corp poate afecta în mod direct creierul și dispoziția unei persoane.[32] Atât în cazul oamenilor, cât și al animalelor de laborator, rezultatele imagistice demonstrează că inflamația din organism afectează anumite zone ale creierului, inclusiv pe cele implicate în tulburările de dispoziție cum este depresia, alterând funcțiile cerebrale.

Pacienții cu afecțiuni inflamatorii cronice, precum boli cardiovasculare, cancer, obezitate, demență, accidente vasculare cerebrale, poliartrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, lupus eritematos, astm bronșic și alergii, au tendința de a dezvolta depresie mai frecvent decât subiecții sănătoși. În timp, depresia în sine crește riscul de boli inflamatorii cronice și le agravează evoluția. În plus, se pare că introducerea de stimuli inflamatorii poate induce depresie la oameni, așa cum au arătat studiile inițiale pe animale, chiar și în cazul celor fără nicio tulburare de dispoziție anterioară. Studiile arată că aproximativ jumătate dintre pacienții cărora li se administrează citokina inflamatorie interferon alfa (IFN-α) pentru cancer sau infecții cronice suferă de depresie. Chiar și un vaccin poate să producă un nivel de inflamație[34] suficient pentru a declanșa simptome ușoare de depresie, să crească numărul de citokine din sânge și să altereze activitatea cerebrală în regiuni despre care se știe că sunt implicate în depresie.

Scanned with OKEN Scanner

Experimentele pe animale au scos la iveală modalități prin care inflamația poate favoriza depresia. Celulele microgliale activate de inflamația din corp se comportă necontrolat, producând citokine inflamatorii, care distrug conexiunile neuronale din creier, ceea ce afectează dispoziția și comportamentul. Inflamația cerebrală reduce cantitatea de serotonină care circulă între neuroni. Studiile celulare sugerează că inflamația poate crește riscul de depresie și prin blocarea formării de noi celule nervoase și grăbirea morții celor existente.

Încă nu putem susține că inflamația se află la baza oricărui caz de depresie sau demență. Dar dovezile care continuă să se adune indică un rol integral al inflamației în multe afecțiuni neurodegenerative și psihice, consolidând cercetările în curs de desfășurare în acest domeniu vast și în mare parte neexplorat. Aceste dovezi sunt în concordanță cu informațiile din ce în ce mai abundente despre inflamație și boli cronice moderne, din literatura de specialitate, un tablou remarcabil care apare ca urmare a colaborării dintre diferite domenii ale medicinei și care urmărește inflamația ascunsă în bolile debilitante și fatale ale modernității. Inflamația mocnită, tăcută nu este doar o consecință a acestor boli, ci și o potențială cauză. Și chiar și atunci când inflamația ascunsă nu contribuie în mod direct la apariția sau evoluția unei boli, ea poate coborî pragurile organismului de tolerare a factorilor dăunători.

Descoperirea întâmplătoare și aproape simultană a metainflamației și a inflamației asociate cu înaintarea în vârstă, la finalul secolului XX, ilustrează legăturile strânse dintre diferitele forme ale inflamației ascunse. Deși noțiunea de metainflamație își are originile în studiile realizate pe șoareci obezi, iar inflamația asociată cu înaintarea în vârstă a fost descoperită

Scanned with OKEN Scanner

datorită cercetărilor despre procesul de îmbătrânire realizate pe oameni, ambele tipuri de cercetări au ajuns la concluzii similare legate de inflamația ascunsă și au indicat rolul esențial al inflamației cronice, de nivel scăzut, în afecțiunile metabolice și, respectiv, procesul de îmbătrânire. Deși, în cazul metainflamației și al inflamației asociate cu înaintarea în vârstă, factorii declanșatori pot să difere uneori și alteori să coincidă, unele mecanisme moleculare care le susțin sunt comune.

Ideea că inflamația ascunsă se poate afla la originea atâtor afecțiuni diferite, că boli aparent necorelate între ele, care afectează diferite părți ale organismului și diferite sisteme, au totuși o legătură biologică profundă, era cândva o afirmație surprinzătoare, fără prea multe dovezi care să o susțină. Inflamația ascunsă există și se dezvoltă în tăcere, pe perioade lungi de timp. Apoi, într-o zi, se manifestă. Un infarct care pare să se producă din senin. Un diagnostic de cancer. Chiar și o zi obișnuită la sală poate să evolueze nefavorabil, culminând cu instalarea unei dizabilități devastatoare. Poate că inflamația ascunsă exista în sângele lui Jay cu mulți ani înainte de durerea de la nivelul gâtului, jucând un rol, mic sau mare, în ceea ce s-a întâmplat cu el. Reumatologii au conchis că acest lucru era posibil. Un individ cu inflamație silențioasă în corp este mult mai predispus să dezvolte o boală autoimună manifestă.

În 1812, cu câțiva ani înainte ca Virchow să se nască, publicația *New England Journal of Medicine* și-a lansat primul număr, în care autorii considerau că infecțiile precum holera, tuberculoza, variola și tipurile de febră de origini necunoscute (erau indicate și alte boli care erau letale la acea vreme, precum diareea, episoadele de leșin, consumul de apă rece și nebunia) erau unele

Scanned with OKEN Scanner

dintre cele mai frecvente cauze de deces[35]. La jumătatea secolului XX, în timp ce decesele cauzate de infecții — clasica luptă a imunologiei — au fost relativ date uitării în multe părți ale lumii, odată cu îmbunătățirea măsurilor sanitare și apariția antibioticelor, au început să circule noi boli. Un val de boli autoimune și alergice s-a răspândit printre națiunile occidentale în următoarele decenii. Deși cândva fusese considerată o idee ciudată, fiind respinsă de știință, *horror autotoxicus*, capacitatea corpului de a se autoataca devenise acum o realitate zilnică pentru multe persoane care se confruntau cu boli autoimune rare — cum era Jay — sau afecțiuni cunoscute, precum bolile intestinale inflamatorii, boala celiacă, poliartrita reumatoidă, scleroza multiplă, astmul bronșic, diabetul zaharat de tip I și lupusul eritematos. Pe lângă autoimunitate, au apărut și alte afecțiuni cronice: boli cardiovasculare, accidente vasculare cerebrale, diferite tipuri de cancer, obezitate, diabet, hipertensiune, boli neurodegenerative și psihice și multe altele. La fel ca răspunsul autoimun, azi aceste afecțiuni sunt considerate — cel puțin parțial — boli inflamatorii, o percepție susținută de progresele științifice din ultimele decenii. Bolile inflamatorii sunt cea mai frecventă cauză de îmbolnăvire și de deces din lume, în ziua de azi. Inflamația ascunsă care se dezvoltă în tăcere în corp înainte de a declanșa — sau de a accentua — o largă varietate de afecțiuni poate să se afle chiar la originea acestora. Multe dintre ideile lui Virchow despre legătura dintre inflamație și boală, care au fost ignorate la vremea lui, s-au bucurat de o revenire spectaculoasă.

„Celulele rătăcitoare" ale lui Mecinikov, pe care le observase în larvele de stea-de-mare în urmă cu două secole și pe care se străduise să le păstreze în

Scanned with OKEN Scanner

atenția publicului în timp ce colegii săi încercaseră să le șteargă de pe fața pământului, s-au bucurat, de asemenea, de o revenire lentă, până au ajuns pe culmi spectaculoase. Macrofagele sunt lupul și oaia deopotrivă, fiind implicate în aproape orice boală, fiind esențiale în imunologie și inflamație. Luptă împotriva agenților patogeni și a tumorilor și ajută reparația tisulară. Se găsesc din abundență în majoritatea cazurilor de inflamație cronică, inclusiv boli autoimune, lucrând împreună cu celulele responsabile de imunitatea dobândită. Și joacă roluri esențiale în inflamația ascunsă, care este asociată cu bolile letale ale modernității. Macrofagele apar în fiecare stadiu al bolilor cardiace, ingerând lipidele care se înghesuie în plăcile ateromatoase, producând zeci de molecule inflamatorii și crescând probabilitatea ca plăcile să se rupă și să determine un infarct. Se găsesc în țesutul adipos, înfășurându-se loiale în jurul adipocitelor și eliberând mare parte din moleculele inflamatorii ale grăsimii corporale în exces. Se acumulează în pancreas, plănuind să degradeze celulele care produc insulină. Permit să fie deturnate de tumori, trădând corpul gazdei în mod irevocabil. Au rol în procesul de îmbătrânire și în bolile care îl acompaniază. În creier, ajută la limpezirea gândurilor.

La începutul secolului XX, filosoful portughez Fernando Pessoa trăia și lucra într-un mic apartament din Lisabona, unde își umplea viața solitară cu scrieri prolifice, adunate în teancuri de caiete. Adeseori, Pessoa scria sub diferite identități, având nume alternative.[36] Nu le numea pseudonime, un cuvânt care, așa cum susținea el, nu exprima adevăratele profunzimi intelectuale ale diferitelor versiuni ale sinelui, ci mai degrabă *heteronime*. Era Alberto Caeiro, care

Scanned with OKEN Scanner

trăia la țară cu străm ătușa sa și care făcuse doar școala primară, sau Alvaro de Campos, care studia ingineria mecanică și scria poeme violente și furibunde. Sau Ricardo Reis, care își îndemna cititorii să se bucure de prezent, în loc să urmărească idealuri ambițioase. Și tot așa, aproape 100 de versiuni ale sinelui, remarcabil de unice, create de un singur bărbat. Pessoa a scris pagini după pagini, cea mai mare parte a vieții, trăind în anonimat, fără a atrage atenția asupra lui sau operei sale până în ziua în care s-a confruntat cu dureri de stomac și febră. „Nu știu ce-mi va aduce ziua de mâine", a scris el pe patul de moarte, în Spitalul São Luis[37], cu mult înainte să se fi declanșat uriașul interes pentru opera sa.

Inflamația, precum heteronimele lui Pessoa, îmbracă numeroase forme. Fie că este acută sau cronică, ascunsă sau evidentă, căile de semnalizare și jucătorii se schimbă în funcție de cauza, modalitatea și localizarea inflamației în corp. O gleznă luxată exprimă cele patru semnale cardinale ale lui Celsus — *rubor, tumor, calor* și *dolor*. Tusea și strănutul întâlnite în răceala obișnuită sunt un rezultat al inflamării membranelor care căptușesc nasul și gâtul. Un virus gripal determină inflamație în tot corpul, cauzând dureri musculare și articulare. Inflamația cronică, ascunsă este diferită de autoimunitatea evidentă — atât prin modul în care este văzută de fiecare, cât și prin modul în care este simțită. Și cu toate acestea, o singură imaginație, un singur autor este cel care ține tocul de scris. În cazul țesuturilor inflamate, se găsesc, de obicei, celule imunitare infiltrate, vase noi de sânge care se formează și un număr crescut de celule. Dacă merg pe holurile spitalului în care lucrez, denumirile celulelor implicate în inflamație diferă în funcție de etajul la care mă aflu — celule

Scanned with OKEN Scanner

endoteliale în inimă sau enterocite în intestinul subțire —, dar răspunsurile inflamatorii sunt similare, interacțiunile celulare sunt constante, dar unice pentru fiecare țesut sau organ. Se pare că într-un fel privim cu toții același lucru — care este diferit în același timp. Capacitatea desăvârșită a inflamației ascunse de a adopta o serie de înfățișări, de a acționa în secret până la declanșarea haosului, ridică însă o întrebare: cum să previi, să identifici sau să tratezi acest foc tăcut, să intervii înainte de instalarea infernului?

Scanned with OKEN Scanner

Rezoluția

Mirosul melenei — fecale negre și moi, care conțin sânge digerat — este unic și de neuitat. Într-o dimineață de toamnă, în timp ce intram în secția de terapie intensivă a Spitalului Prezbiterian din New York, mirosul m-a izbit din plin. Sânge coagulat cu cupru și fier, oxidat și amestecat cu fecale, un miros dulce-acru, de putreziciune — nu chiar ce ai găsi într-un abator, dar la fel de sinistru.

Pacienta vomitase niște conglomerate de dimensiunea unui pumn, care arătau precum cafeaua măcinată grosier, voma fiind plină de sânge înnegrit de la expunerea la sucurile acide din stomac. Când am întors-o pe o parte pentru a-i face un tușeu rectal, din anus au țâșnit fragmente negre și lichide, care mi s-au scurs pe mănuși. Am introdus o sondă endoscopică prin cavitatea bucală, un tub flexibil ca un șarpe cam de grosimea degetului meu arătător. Odată ce am ajuns în stomac,

Scanned with OKEN Scanner

am putut să văd o zonă albă, mare, ca un crater, și sânge de un roșu aprins care țâșnea dintr-un vas de sânge. I-am injectat adrenalină, o substanță care determină vasoconstricție și ajută la oprirea sângerării din jurul ulcerației. Apoi, prin canalul endoscopului pentru biopsie, am trecut un endoclip, un dispozitiv al cărui capăt arată ca un clește și care poate prinde și strânge țesutul. După ce am aplicat două clipsuri pe vasul de sânge, sângerarea s-a oprit în cele din urmă. Pacienta luase aspirină — în doze foarte mari — pentru durerile de spate.

Medicamentele antiinflamatorii precum aspirina au fost printre primele folosite vreodată de oameni.[1] Un manuscris medical din Egiptul antic, *Papirusul Ebers*, spunea că scoarța de salcie putea fi folosită ca medicație antiinflamatoare pentru ameliorarea spasmelor și a durerilor. Mii de ani mai târziu, când Celsus a descris pentru prima dată simptomele inflamației, el a folosit scoarță de copac pentru a trata aceste simptome. La finalul secolului al XVIII-lea, reverendul Edward Stone, un pastor din zona rurală a Angliei, a gustat întâmplător din scoarța de salcie pe care o folosise pentru tratarea febrei.[2] Amărăciunea acesteia i-a amintit de scoarța copacilor din genul *Chinchona*, care conțineau chinină utilizată pentru tratarea malariei.

În 1828, Johann Buchner, profesor de farmacologie la Universitatea din München, în Germania, a reușit să extragă[3] ingredientul-cheie responsabil pentru proprietățile vindecătoare ale salciei: niște cristale galbene și amare, pe care el le-a numit salicină. Apoi, în 1897, un tânăr chimist strălucit, pe nume Felix Hoffman*, care

* Este posibil ca Hoffman să fi lucrat sub îndrumarea colegului său, Arthur Eichengrün.[4] Hoffman avea să treacă mai târziu la sintetizarea heroinei.

Scanned with OKEN Scanner

lucra pentru compania farmaceutică Bayer, a creat o formă stabilă și pură din punct de vedere chimic a salicinei, pe care a folosit-o pentru a ameliora durerile reumatice ale tatălui său. În 1899, Bayer a lansat substanța pe piață sub numele comercial de aspirină, distribuind pudra în recipiente de sticlă. Medicamentul a devenit un adevărat succes, făcând compania Bayer cunoscută în toată lumea.

Aspirina a fost inițial folosită pentru a trata durerile, febra și inflamația. Reduce activitatea celulelor NF-kB și a multor molecule inflamatorii precum PCR, IL-6 și TNF-α. Este și un antiagregant plachetar care contribuie la prevenirea cheagurilor de sânge. Astăzi este prescrisă în mod curent pentru a preveni infarctul, accidentele vasculare cerebrale și cancerele recurente. Alături de ibuprofen, naproxen și alte medicamente obișnuite, intră în categoria medicamentelor cunoscute ca antiinflamatoare nesteroidiene.

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot fi cumpărate fără rețetă și sunt folosite în toată lumea pentru ameliorarea contracturilor și a durerilor specifice vieții moderne, de la dureri musculare sau articulare la dureri de cap, răceală, gripă, febră și multe altele. Acestea blochează funcția enzimelor numite ciclooxigenaze, care produc hormoni cunoscuți ca prostaglandine, ce induc simptome inflamatorii precum durere și febră, ca parte din procesul de vindecare. Dar reducerea inflamației vine cu un preț. Inhibarea prostaglandinelor, care au rolul de a proteja mucoasa stomacului de acidul gastric și de a favoriza formarea cheagurilor de sânge prin agregarea plachetelor sangvine, poate duce la ulcere gastrice și intestinale. Anual, mii de americani mor[5] din cauza sângerărilor cauzate de antiinflamatoarele nesteroidiene. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

medicamente pot determina, de asemenea, probleme hepatice și renale. În cazul unora dintre antiinflamatoarele nesteroidiene, severitatea efectelor secundare gastrointestinale este limitată prin faptul că vizează doar un tip de ciclooxigenaze, dar aceste variante nu sunt pentru uz normal pentru că, în mod paradoxal, provoacă tromboze și cresc riscul de infarct și de accident vascular cerebral.

De-a lungul istoriei, dezvoltarea medicamentelor antiinflamatoare s-a concentrat pe suprimarea sau blocarea inflamației. De la scoarța de salcie și antiinflamatoarele nesteroidiene la o gamă uriașă de agenți moderni cu noi ținte terapeutice, medicamentele antiinflamatoare sunt menite să arunce apă peste un foc care arde. Cu toate acestea, un număr tot mai mare de cercetări au prezentat o strategie nouă și radicală pentru combaterea inflamației. În ziua de azi, oamenii de știință nu studiază doar cum să suprime inflamația, ci și reversia ei.

***

În acea zi de vară din 2012, când Jay a avut primul simptom, a luat ibuprofen ca să-și amelioreze durerea de la nivelul mușchilor gâtului. Pentru că nu l-a ajutat și starea i s-a înrăutățit — ajungând la pierderea mobilității capului și probleme de respirație și înghițire —, doctorii i-au prescris prednison, un medicament steroidian.

Steroizii sunt medicamente sintetice puternice, care seamănă cu cortizolul, un hormon pe care corpul îl produce în mod natural. Spre deosebire de antiinflamatoarele nesteroidiene, acestea nu doar calmează inflamația. Ele acționează și ca imunosupresori la modul

Scanned with OKEN Scanner

general, nespecific, prin inhibarea a numeroase tipuri de substanțe chimice și celule inflamatorii. În urmă cu aproape un secol, steroizii erau considerați medicamente-minune.[6] După ce, la finalul anilor 1940, au fost administrați în Clinica Mayo unei femei tinere, țintuite la pat, cu poliartrită reumatoidă, inflamația articulară s-a redus, iar durerile severe au dispărut. Femeia a putut să se ridice din nou din pat, după ce stătuse țintuită ani întregi în el (și, așa cum continuă povestea, a putut să se ducă până în centrul orașului Rochester la cumpărături), uimind întreaga lume. Pictorul francez Raoul Dufy, afectat atât de tare de poliartrita reumatoidă, încât trebuia să-și lipească pensula de mână cu bandă adezivă, și-a revenit remarcabil cu ajutorul steroizilor, așa cum au făcut-o și picturile sale colorate, dar stângace.

Dar, din nou, există un preț. În timp ce antiinflamatoarele nesteroidiene sunt prezentate în mod ostentativ ca fiind benigne și folosite frecvent, steroizii sunt cunoscuți pentru efectele lor secundare înfiorătoare (o problemă care a determinat, de fapt, dezvoltarea antiinflamatoarelor nesteroidiene). În cursul lunilor în care a luat steroizi, Jay era agitat și nu putea să doarmă bine. A luat în greutate și i s-a umflat fața. Glandele suprarenale au început să-i cedeze și era mai obosit ca niciodată, având un apetit scăzut și slăbiciune musculară. Se învinețea ușor. Cu cât lua mai mulți steroizi, cu atât risca să aibă probleme suplimentare, precum infecții serioase, pierderea densității osoase și diabet. Deși în anii 1950 aceste medicamente erau prescrise fără restricții, efectele secundare ale steroizilor i-au făcut pe doctori să fie mai precauți privind folosirea lor, mai ales pe perioade lungi. Pacienților mei le administrez rar, doar pentru

Scanned with OKEN Scanner

cazurile cele mai grave de inflamație și, mai ales, ca să câștige timp pentru ca medicamentele noi și mai sigure să-și facă efectul.

Cu toate acestea, atunci când există o criză inflamatorie, steroizii pot salva organe — și vieți. Pe măsură ce zilele treceau, am urmărit și am așteptat ca steroizii să oprească inflamația lui Jay, să determine o recuperare miraculoasă sau cel puțin o revenire lentă, graduală. Dar nici măcar cele mai mari doze nu au ajutat.

Multe dintre armele împotriva inflamației sunt frustrant de vagi. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și steroizii, primele având forța unei praștii, iar ultimele pe cea a unui baros, acționează fără discernământ atunci când urmăresc să inhibe inflamația și să suprime sistemul imunitar. Au un spectru de acțiune larg și inevitabil apar pagube colaterale de diferite grade. În dezvoltarea de noi medicamente imunosupresoare, ideea centrală este aceea de specificitate sau capacitatea de a inhiba răspunsul imun pe cât de selectiv se poate, acea capacitate de a închide o cale de semnalizare problematică, păstrând în același timp capacitatea organismului de a se apăra. Acest lucru ne duce înapoi la experimentele cu coloranți ale lui Paul Ehrlich și viziunea lui privitoare la existența unor relații precise, de tip lacăt–cheie între anticorpi și țintele lor. În anii 1900, Ehrlich a aplicat chiar el conceptul de receptori pentru anticorpi în încercarea de a crea noi medicamente, gândindu-se că un medicament putea fi personalizat astfel încât să țintească un anumit agent patogen, la fel ca atunci când un glonț este tras dintr-o armă pentru a nimeri o țintă unică. Și-a numit medicamentul ipotetic *Zauberkugel* sau „glonțul magic“[7] și, în cele din urmă, a dezvoltat Salvarsan, primul medicament eficient pentru sifilis.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, se depun eforturi pentru crearea de „gloanțe magice“ care să trateze inflamația. Provocarea constă în faptul că arma este îndreptată spre interior, spre organism, ațintită spre un mecanism modelat de forțele evolutive, care este esențial pentru supraviețuirea noastră. Istoria timpurie a încercărilor de a manipula sistemul imunitar a fost dominată de eforturile de a stimula sau de a determina un răspuns imun care să reziste acțiunii agenților patogeni, așa cum s-a întâmplat cu dezvoltarea vaccinurilor. Noțiunea de suprimare riguroasă a răspunsului imunitar este o idee relativ nouă, apărută din conștientizarea tot mai mare, de către oamenii de știință, a faptului că o imunitate reactivă necesită constrângere, fie că patologia își are originea în boli autoimune și alergii, fie în intervenții chirurgicale precum transplantul de organe.

În cea de-a doua jumătate a secolului XX, s-a dezvoltat un întreg arsenal de medicamente imunomodulatoare. Dacă le-am privi ca pe niște scări, am putea spune că aceste medicamente au o acțiune mai puternică sau mai specifică — sau ambele — cu fiecare treaptă. Ameliorează starea pacienților cu boli autoimune, redându-le funcțiile pierdute de mult timp. Permit organelor străine, care altădată erau respinse în mod obișnuit de reacțiile imune, să se adapteze în noul organism fără a crea probleme. Inimi, plămâni, ficat, rinichi și multe alte organe care sunt prelevate de la pacienți aflați în moarte cerebrală își găsesc cămine noi, pline de speranță. Un clinician înzestrat cu arta de a trata inflamația nu decide doar ce medicamente să administreze, ci și dacă să înceapă de la baza sau din vârful scării, să administreze doze mici la început și să le crească treptat sau să înceapă cu cele mai puternice arme și apoi să reducă nivelul dacă este nevoie. Metoda aleasă este dictată de

Scanned with OKEN Scanner

evoluția bolii, în funcție de cât de bolnav este pacientul, ce risc de dizabilitate și de deces este în joc.

Reumatologul lui Jay de la Universitatea din Chicago, doctorul Carter, știa că avea să înceapă din vârful scării, cu cele mai puternice instrumente pe care le avea la îndemână. Chiar și cu tratamentul cu steroizi pe care i-l prescriseseră alți medici, starea lui Jay se degrada rapid și el se confrunta cu un risc de dizabilitate gravă, permanentă — sau mai rău. Durerea aceea care inițial necesita ibuprofen devenise insuportabilă, iar cu fiecare minut în care inflamația persista, Jay își pierdea și mai mult din funcția musculară. Jay abia se mai mișca, prins într-un corset incomod, pe care îl purta ca pe o vestă de salvare, întrucât mușchii gâtului și ai spatelui nu mai puteau să-i mențină poziția. Se temea că medicina modernă nu avea cum să-i țină sub control sistemul imunitar, care până la urmă avea să termine ceea ce începuse. Se întreba dacă acel corset avea să devină o extensie permanentă a corpului său.

Problema lui Carter era copleșitoare. Nu putea să-și dea seama complet ce formă de inflamație urmărea. Aceasta își arătase puterea catastrofală, capacitatea de a provoca o pierdere extremă a funcției, dar procesul fundamental rămânea învăluit în mister. Semnele cardinale ale inflamației nu erau vizibile cu ochiul liber, dar nici nu puteau fi detectate, în mare parte, de analizele medicale moderne. Carter nu putea să prevadă cum anume avea să răspundă Jay la terapie. Fiecare individ are un răspuns unic față de un medicament imunomodulator, parțial în funcție de materialul genetic. Iar fiecare medicament vizează un anumit aspect al miriadei de căi inflamatorii din corp.

Dificultățile legate de țintirea inflamației, un mecanism primordial care ne protejează de mediul

Scanned with OKEN Scanner

înconjurător — inclusiv de organismele cu care împărțim planeta — sunt vaste. Răspunsul imun, esențial pentru menținerea vieții, este orchestrat de numeroase molecule, prin urmare țintirea uneia dintre acestea ar putea să nu fie suficientă. Procesul este atent organizat, cu stimuli și căi de feedback proprii. Inhibarea unei componente esențiale a inflamației poate declanșa pur și simplu un răspuns pe măsură, care să implice o altă cale de semnalizare. Chiar și când sunt depășite aceste dificultăți, atunci când sunt comparate cu avantajele unui tratament imunosupresor, riscurile pot fi inacceptabile, așa cum este cazul infecțiilor letale.

Carter a decis să facă o încercare de a opri forțat sistemul imunitar al lui Jay. Avea să-și folosească unele dintre cele mai puternice arme din arsenal — urma să le folosească concomitent. Jay era speriat de această idee, dar suficient de disperat pentru a accepta pariul. Carter a continuat să-i administreze steroizi. În plus, a prescris și tacrolimus, un medicament folosit de obicei posttransplant, pentru a împiedica declanșarea unui atac inflamator împotriva grefei. Tacrolimus suprimă limfocitele T, care contribuie la protejarea organismului de infecții. Printre riscurile serioase se numără insuficiența renală, cancerul și infecțiile severe. Jay trebuia să nu intre în contact cu persoanele care aveau infecții, să-și dezinfecteze eventualele tăieturi și zgârieturi și să evite anumite alimente, cum ar fi scoicile și fructele de mare nepreparate. Carter adăugase și azatioprină în tratamentul lui Jay. Azatioprina este o substanță imunosupresoare care acționează prin inhibarea sintezei de ADN și scăderea producției de celule imunitare. Printre efectele secundare se numără tulburările gastrointestinale, anumite tipuri de cancer și

Scanned with OKEN Scanner

suprimarea activității măduvei osoase, ceea ce poate duce la anemie.

Dar Carter a mai încercat și altceva. În vara aceea, am făcut un drum până la secția de tratamente injectabile din spital, unde Jay stătea într-un fotoliu reglabil de culoarea piersicii. O pungă cu un lichid limpede pentru perfuzie era agățată într-un stativ lângă el. În pungă părea să se afle doar o simplă soluție salină, dar ea conținea imunoglobuline sau anticorpi extrași din sângele a aproximativ 1 000 de donatori. Amestecul se numește imunoglobuline cu administrare intravenoasă. Când este folosit în cazul bolilor autoimune, încearcă să distragă atenția sistemului imunitar de la ceea ce este programat să distrugă — ca și cum ai încerca să faci un copil să nu mai plângă arătându-i o jucărie strălucitoare —, neutralizând anticorpii și citokinele care s-au întors împotriva organismului.

Dar acestea sunt teorii generale — nimeni nu știe sau nu a demonstrat exact cum acționează imunoglobulinele administrate pe cale intravenoasă pentru a ajuta pacienții cu inflamație. Cu o săptămână înainte, Jay citise îngrijorat despre ce ar fi putut să meargă prost în cazul acestor tratamente cu imunoglobuline: probleme precum insuficiență renală, tromboembolii cardiace sau pulmonare și edem cerebral. Cu toate acestea, părea justificat ca un caz misterios de inflamație debilitantă să primească un tratament la fel de imprevizibil. A stat în fotoliu timp de opt ore, cu ochii închiși, respirând ușor, în timp ce prin cateterul care îi străpunsese vena acel lichid se scurgea în corpul său. Era prima dintre numeroasele perfuzii intravenoase identice care aveau să urmeze.

***

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul urgent aplicat de Carter pentru boala lui Jay era în principiu unul clasic, menit să suprime inflamația. Cu aproape două decenii înainte de primele sale încercări, într-un laborator aflat la peste 1 000 de kilometri, un alt medic încercase să trateze inflamația într-un mod complet nou. Charles Serhan a căutat să înțeleagă nu doar cum să suprime răspunsul inflamator, ci și cum să determine reversia — sau *rezoluția* acestuia. În 1989, după ce s-a întors la Boston dintr-o călătorie în Japonia, unde petrecuse o perioadă frumoasă plimbându-se pe străzile din Tokio și Kyoto, susținând discursuri la conferințe și gustând tot felul de preparate delicioase cu tăieței și pește, Serhan s-a îmbolnăvit subit, manifestând simptome grave. La început, a dat vina pe ceea ce-și comandase și mâncase cu o seară înainte, căci nu avusese timp să-și gătească de când ajunsese. Simțea o durere ascuțită la nivelul stomacului, care era ciudat de ferm și extrem de sensibil la atingere. Pentru că simptomele nu s-au ameliorat și a făcut și febră, Serhan a fost dus la Brigham and Women's Hospital, unde își începuse recent cariera de cercetător în cadrul departamentului de medicină. Doctorii i-au pus diagnosticul de perforație intestinală. Chirurgii l-au operat de urgență, pentru a sutura perforația.

Nimeni nu știa de ce se întâmplase acest lucru. Serhan, un bărbat tânăr, de 30 de ani, nu fusese bolnav niciodată înainte. Nu avusese nicio afecțiune intestinală precum diverticulită sau boală inflamatorie intestinală. În timp ce stătea într-un pat de spital cu o stomă nou creată — o deschizătură în peretele abdominal, prin care intestinul elimină reziduurile —, se întreba ce se întâmpla mai exact cu corpul său. A rugat un postdoctorand din laboratorul lui să-i preleveze probe de sânge în mod repetat, iar analizele

Scanned with OKEN Scanner

indicau concentrații ridicate de markeri inflamatori. Acest lucru era de așteptat în cazul cuiva cu intestinul inflamat, după ce tocmai trecuse printr-o intervenție chirurgicală. Dar Serhan, într-o stare de confuzie din cauza efectelor calmantelor, era mai interesat ca niciodată de melodrama care se desfășura în corpul său. Avea impresia că doctorii săi nu înțelegeau inflamația.

Întors în laborator, după o a doua intervenție chirurgicală pentru reconstruirea intestinului, Serhan a decis să meargă mai departe cu investigațiile. Folosind șoareci de laborator, a recreat o versiune a inflamației care făcuse ravagii în intestinul său. În corpul șoarecilor, la fel ca în al său, inflamația acută, prima linie de apărare împotriva leziunilor, era formată dintr-o aglomerare de celule diferite, printre care neutrofile și macrofage. Aceste celule produceau mediatori inflamatori puternici care alimentau „focul", precum citokine și chemokine. Vasele de sânge se dilatau, fluxul sangvin creștea, iar fluidele și proteinele pătrundeau în țesuturi. Odată ce stimulul dispărea — putea fi un agent patogen sau o leziune —, celulele inflamatorii plecau de la locul faptei și inflamația dispărea.

Spre deosebire de majoritatea oamenilor de știință din vremea lui, Serhan era mai interesat de acest fenomen din urmă: reducerea inflamației, numărul de celule moarte și resturile celulare după finalul bătăliei. Acest proces de rezoluție fusese bine documentat în literatura de specialitate de când existau microscoape, dar era considerat pasiv, ceea ce însemna că celulele sistemului imunitar și mediatorii chimici secretați în mod natural se reduceau cu timpul și, odată cu acest lucru, și efectele lor. Analizând șoarecii de laborator, Serhan a cercetat mai îndeaproape evenimentele care apăreau în această fază. A observat momentele în care

Scanned with OKEN Scanner

celulele inflamatorii și-au început retragerea și cele în care dispăreau complet, stabilind exact cât de repede dispărea răspunsul inflamator. S-a întrebat dacă în acest tablou nu exista cumva ceva mai mult, dacă existau semnale ascunse care să ghideze soarta acelor celule. Poate că lumea înțelesese totul pe dos, s-a gândit el. Poate că dilema complexă legată de bolile inflamatorii nu implica doar scânteia, butonul de pornire, ci și rezoluția inflamației, butonul de oprire.

Serhan și echipa sa au continuat să lucreze pe parcursul anilor 1990 și, până la începutul secolului XXI, au anunțat că rezoluția inflamației este, într-adevăr, un proces activ.[8] Țesutul inflamat nu revine la starea sa nealterată pur și simplu. Procesul de curățare a distrugerilor și de reparare a sistemelor se bazează pe citokine, factori de creștere și alte molecule antiinflamatorii specifice. Macrofagele și neutrofilele, celulele care declanșează inflamația acută, își modifică activitatea atunci când vine momentul ca inflamația să dispară, eliberând noi molecule, mediatorii invizibili pe care îi căutase Serhan. A numit aceste molecule *rezolvine*.

Lucrând cu oameni de știință din toată lumea, Serhan și echipa sa au continuat să descopere tot mai multe astfel de molecule pe parcursul deceniilor care au urmat, ceea ce a culminat cu formarea unei superfamilii de „mediatori prorezoluție specializați“*, printre care

* Macrofagele și neutrofilele produc cei mai mulți mediatori prorezoluție specializați[9] identificați în timpul rezoluției inflamației. Studiile indică faptul că țesutul muscular și cel adipos pot, de asemenea, să elibereze anumiți mediatori prorezoluție specializați. Originile acestui tip de mediatori identificați în alte țesuturi (spre exemplu, placentă, lapte matern) nu sunt cunoscute încă. Pe parcursul acestui text am folosit termenul de „mediatori prorezoluție“ pentru mediatorii prorezoluție specializați.

Scanned with OKEN Scanner

rezolvine, lipoxine, protectine și maresine. Mediatorii prorezoluție sunt molecule unice de semnalizare imună. Majoritatea sunt derivate din lipide, nu din proteine. Contribuie la retragerea inflamației, curățând corpul de toate citokinele reziduale inflamatorii și de resturile celulare. Încetinesc infiltrarea celulelor imune și stimulează macrofagele să ingereze celule moarte — unul dintre semnalele care determină macrofagele să treacă într-o stare antiinflamatorie. În multe studii pe animale și în unele realizate pe oameni, s-a demonstrat că aceste mici molecule determină reversia inflamației în cazul bolilor și amplifică răspunsul reparator, stimulând regenerarea tisulară și repararea leziunilor. Mediatorii prorezoluție reduc creșterea tumorală, intensifică lupta împotriva cancerului și reduc țesutul adipos inflamat. Conferă protecție împotriva accidentului vascular ischemic și bolii Alzheimer. Experimentele lui Serhan au arătat că acești mediatori suprimă inflamația care apare atunci când fluxul sangvin revine în țesuturile rămase fără oxigen în timpul intervențiilor chirurgicale. De asemenea, sunt specializați în suprimarea unuia dintre cele mai agravante simptome ale inflamației: durerea.

Mediatorii prorezoluție stimulează niște leucocite speciale, cunoscute ca limfocite T reglatorii (Treg). Acestea sunt esențiale pentru menținerea homeostaziei inflamatorii și reducerea inflamației excesive. De asemenea, pot reduce activitatea unei alte celule imunitare. Ele controlează toate tipurile de celule ale imunității înnăscute și dobândite, printre care macrofagele, celulele dendritice, limfocitele B și anumite tipuri de limfocite T extrem de inflamatorii, corelate cu boli cronice și rejetul de organ. Limfocitele Treg produc citokine antiinflamatorii precum IL-10, care

Scanned with OKEN Scanner

protejează corpul de reacții imune nedorite și suprimă inflamația. Ele transmit organismului să-și tolereze propriii antigeni, prevenind răspunsul autoimun, care este letal. Ajută pacienții cu transplant să accepte grefele, împiedicând respingerea organelor transplantate de către organismul gazdei. Treg au un rol benefic în multe boli asociate cu inflamația ascunsă, printre care bolile cardiovasculare, obezitatea, diabetul zaharat, bolile inflamatorii intestinale, poliartrita reumatoidă și lupusul. Se găsesc din abundență nu doar în structurile limfatice precum timusul, măduva osoasă, ganglionii limfatici și splina, ci și în piele, foliculii de păr, plămâni, ficat, țesutul adipos, creier și placentă. La indivizii obezi există tendința de acumulare a limfocitelor T inflamatorii în țesutul adipos, în detrimentul limfocitelor Treg.

Rezoluția inflamației nu este echivalentă cu reducerea sa. Când căile de semnalizare inflamatorie sunt blocate cu medicamente antiinflamatoare clasice, riscul de vătămare este mare. Mediatorii prorezoluție, care au proprietăți antiinflamatorii și de reversie a inflamației, sunt meniți să rezolve problema existentă, nu să-i mascheze efectele. Aceștia amplifică, în loc să blocheze căile de semnalizare care s-au dezvoltat de-a lungul mileniilor, preluând controlul asupra propriilor mecanisme antiinflamatorii naturale, cu un risc mic sau chiar inexistent de suprimare a imunității. De fapt, ei ajută activ degradarea și eliminarea agenților patogeni de către corp. Căile de semnalizare a rezoluției, precum cele inflamatorii, sunt diferite. În cazul diverșilor indivizi cu aceeași boală, precum și al diferitelor țesuturi din organismul aceleiași persoane, pot exista diferite căi de semnalizare a rezoluției. După cum a spus un om de știință[10], este ca și cum ai nimeri

Scanned with OKEN Scanner

în toiul unei bătăi izbucnite într-un bar, neștiind cine a declanșat-o și cum se va încheia. Cu toate acestea, strategiile de rezoluție au o amploare mai mare decât abordările convenționale.

Majoritatea medicamentelor moderne nu fac nimic pentru a stimula rezoluția — iar unele o perturbă în mod activ. De exemplu, antiinflamatoarele nesteroidiene scad intensitatea inflamației, reducând roșeața, căldura locală, tumefierea și durerea, dar amână și rezoluția acesteia. Inflamația care se manifestă mai puțin poate să persiste mai mult în corp, fiind ascunsă vederii. Excepția o reprezintă aspirina*, care blochează mediatorii inflamatori, dar stimulează producția unor mediatori prorezoluție. Aspirina, care își are originea în medicina antică, este unul dintre puținele medicamente moderne care au capacitatea de a reduce inflamația și de a-i determina reversia. Eforturile de dezvoltare a medicamentelor prorezoluție sunt încă la început. O apă de gură pentru utilizare sigură în boala paradontală, picături pentru ochi care conțin aceiași mediatori prorezoluție ce se găsesc în lacrimi și medicamente prorezoluție pentru prevenirea sau tratarea bolilor neurodegenerative și autoimune deopotrivă, precum boala inflamatorie intestinală — toate acestea sunt în curs de dezvoltare.

Dilema legată de tratarea inflamației ascunse stă, parțial, în faptul că nu știi cum să o identifici — cum să captezi ceva ce nu poate fi văzut sau simțit, dar care, în câțiva ani sau zeci de ani, poate culmina cu un dezastru. Se pare că și în acest caz rezolvinele joacă un rol. Inflamația cronică, de nivel scăzut, se poate

---

* În loc să inactiveze ciclooxigenaza, aspirina îi modifică funcția[11], astfel încât enzima încetează să mai producă prostaglandine proinflamatorii și începe să secrete mediatori prorezoluție.

Scanned with OKEN Scanner

ascunde în țesuturi, organe și vase de sânge. Până în prezent, majoritatea încercărilor de a o testa s-au concentrat pe măsurarea nivelului particulelor inflamatorii din sânge și evaluarea dezavantajelor și avantajelor pe care acestea le pot aduce. Nivelul PCR, o moleculă produsă de ficat ca răspuns la citokina IL-6, crește în cazul pacienților cu diferiți factori declanșatori ai inflamației sau cu diverse afecțiuni. Testul pentru molecula PCR, care are un nivel ridicat de sensibilitate și pe care Ridker l-a urmărit în primele sale experimente, detectează cele mai mici creșteri ale valorilor PCR. Testul poate depista inflamația ascunsă și este utilizat pentru prognosticarea riscului de boli cardiovasculare. Printre testele mai scumpe se află cele pentru depistarea unor citokine importante, precum TNF-α, IL-1β și IL-6, toate jucând un rol important în afecțiunile inflamatorii, printre care se numără și bolile cardiovasculare, obezitatea, diabetul zaharat și anumite boli autoimune. Deși markerii existenți în sânge sunt corelați cu diferite boli inflamatorii și chiar și cu riscul de deces, pot apărea probleme legate de utilizarea acestora pentru a depista în mod obișnuit inflamația ascunsă. Ei oferă doar un instantaneu al compoziției sângelui, anunțând că inflamația este prezentă, dar nu explică de ce persistă sau de cât timp este prezentă. De exemplu, inflamația acută declanșată de o tăietură sau de o răceală în cazul unei persoane sănătoase poate genera unii dintre markerii inflamatorii declanșați de inflamația ascunsă, mult mai dăunătoare, care este corelată cu bolile cronice.

Așa cum susțin cercetările, tiparele și clusterele specifice formate din markeri adiționali — „semne distinctive" inflamatorii — pot să contribuie nu doar la o mai bună definire a inflamației ascunse, ci și la indicarea

Scanned with OKEN Scanner

locului de origine în organism. În cazul unui individ, pe lângă simplele niveluri ale markerilor, putem să măsurăm și creșterea, respectiv scăderea acestora ca reacție la stimulii proinflamatori.[12] Investigațiile imagistice precum RMN sau CT pot oferi informații cantitative importante despre inflamație. De exemplu, aceste investigații pot să identifice și să evalueze inflamația din jurul vaselor de sânge sau să indice semne inflamatorii în cazul plăcilor ateromatoase, care anunță perforația acestora.

De asemenea, și alte analize de sânge de rutină pot fi instrumente utile pentru identificarea inflamației. Printre acestea se numără testul de rezistență la insulină și nivelul hemoglobinei glicozilate (HbA1c). Hemoglobina glicozilată este o formă de hemoglobină — hemoglobina este un pigment al sângelui care transportă oxigen — care se leagă de glucoză. Valorile ridicate ale rezistenței la insulină și ale hemoglobinei glicozilate sunt indicatori ai excesului de inflamație corelat cu diabetul zaharat sau alte boli. Testul hemoglobinei glicozilate este folosit și pentru a monitoriza cât de bine este controlat diabetul. Homocisteina, un aminoacid care circulă prin sânge, este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare și poate fi modificată prin dietă și alte alegeri legate de stilul de viață. Un surplus de homocisteină este corelat cu markeri ai inflamației și cu boli inflamatorii cronice.

Dar Serhan credea că, de fapt, cuantificarea rezolvinelor putea să ajute și la diagnosticarea inflamației ascunse. El a dezvoltat o metodă pentru măsurarea nivelurilor circulante de mediatori prorezoluție și a observat că indivizii cu boli inflamatorii cronice aveau, în general, valori mai scăzute. Persoanele cu diabet, de exemplu, nu aveau doar mai multe citokine prezente

Scanned with OKEN Scanner

în sânge, ci și mai puține rezolvine. Inhibarea inflamației, a speculat el, juca probabil un rol important, ca și stimularea acesteia într-o gamă variată de patologii, printre care boli cronice, boli autoimune clasice, precum poliartrita reumatoidă, și alte afecțiuni moderne asociate cu inflamația ascunsă — boli cardiovasculare, cancer, obezitate, diabet zaharat, boli neurodegenerative și multe alte.

În secolul XXI, înmulțirea analizelor pentru identificarea și tratarea inflamației ascunse se bazează pe strategii similare cu cele folosite pentru bolile inflamatorii cronice tipice. Dar inflamația ascunsă este definită de circuite reglatoare unice, astfel că abordarea acesteia cu armele puternice și personalizate pentru inflamația clasică nu este tocmai ideală. În cazul unei inflamații tăcute, pe care nu știm cum să o oprim, ar putea fi indicată o soluție cu un risc scăzut, care să-i permită să se reducă treptat, până la dispariție, minimizând efectele secundare.

***

Pentru starea lui Jay nu a existat niciun „glonț magic". Dar tacrolimus, azatioprina și multe tratamente pe bază de imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă au reușit să-i oprească inflamația, în cele din urmă, prevenind apariția de noi leziuni. După câțiva ani de fizioterapie chinuitoare, Jay și-a redobândit aproape jumătate din forța normală a mușchilor de la nivelul gâtului, dintre care unii se hipertrofiaseră, încercând să compenseze parțial pe cei disfuncționali. A reușit să scape de corset, putea să meargă cu bicicleta și să facă drumeții. Alergarea a rămas o problemă. Din cauza slăbiciunii musculare care persista, îi era dificil

Scanned with OKEN Scanner

să-și păstreze centrul greutății stabil și să mențină o postură dreaptă în timpul alergării. La finalul fiecărei zile, avea o senzație de greutate la nivelul gâtului, amintindu-și de terifianta pierdere a funcției musculare din trecut, precum și de posibilitatea unei recurențe care îl bântuia.

Carter a prezentat cazul lui Jay la o conferință internațională de reumatologie. Cel mai probabil, boala lui Jay era o *miopatie necrozantă autoimună* atipică, o somatizare a momentelor în care sistemul imunitar atacase mușchii de la nivelul gâtului și din alte părți ale organismului. La fel ca limitele artificiale trasate între îmbătrânire și bolile corelate cu înaintarea în vârstă, *self* și *non-self* și chiar între imunitatea înnăscută și cea dobândită, diferitele versiuni ale inflamației sunt entități care își schimbă forma, dar care formează un continuum. Așa cum era de așteptat, am trecut de la identificarea inflamației la reducerea acesteia cu tratamente medicamentoase. Medicamentele folosite pot fi antidoturi puternice pentru o varietate de procese inflamatorii debilitante și chiar fatale, așa cum a fost cazul lui Jay și al altor pacienți.

Dar inflamația ascunsă aduce cu sine o dilemă unică. Ideea că poate fi un mecanism biologic comun pentru boli atât de diferite între ele, precum obezitatea și îmbătrânirea sau depresia și bolile cardiovasculare, ne oferă o nouă perspectivă asupra sănătății. Ne determină să luăm în considerare prevenirea și tratarea acestor boli împreună, și nu separat, să ținem cont de întregul pe care îl formează corpul și psihicul unui pacient, inclusiv microorganismele care trăiesc în noi și pe noi. Cadrul biomedical din secolul al XIX-lea — divizat în sisteme și organe și de ideea că o anumită cauză determină o boală specifică — nu mai

Scanned with OKEN Scanner

funcționează pentru majoritatea afecțiunilor cu care ne confruntăm în ziua de azi.

Combaterea eficientă a inflamației ascunse începe cu cercetarea în profunzime a cauzelor sale. Înmulțirea cazurilor de boli inflamatorii cronice din ultimele decenii nu mai poate fi explicată[13] doar prin componenta genetică, care a rămas relativ constantă, sau printr-o speranță de viață mai mare. Destinele noastre sunt, în mare parte, modelate de stilul nostru de viață. Inflamația ascunsă este o legătură importantă între mulți factori de mediu declanșatori și afecțiunile cu care sunt asociați. De exemplu, majoritatea cazurilor de cancer și de boli cardiovasculare, două dintre principalele cauze de deces ale secolului XXI, sunt un rezultat al vieții moderne.[14] Componenta genetică joacă un rol mult mai mic. Factorii de mediu carcinogeni și obiceiurile stilului de viață — precum fumatul, consumul de alcool, poluarea, alimentația și infecțiile cronice — pot să altereze moleculele de ADN și să inflameze țesuturile, cultivând un context ideal pentru apariția și dezvoltarea cancerului. Alături de hiperglicemie și hipertensiune, ele pot să determine lezarea și inflamarea endoteliului unistratificat care căptușește peretele intern al arterelor coronare ce duc sângele la inimă, suportul vital pentru sistemul vascular al organismului.

Inflamația ascunsă contribuie la declanșarea celor mai mari pericole moderne, în loc să ne protejeze de acestea. Acest foc tăcut este, în general, alimentat de mediul în care trăim, iar alimentația este unul dintre cei mai letali factori.[15]

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

Conversații tăcute

Olivia avea în jur de 30 de ani și își purta părul castaniu tuns scurt, îngrijit. Petrecea multe ore asidue la muncă, nu pentru că îi plăcea să muncească sau pentru bani, ci ca să-și alunge anxietatea care o mânca de vie când simțea că nu era productivă. Purta o rochie de vară corai, cu spatele gol, iar în timpul consultației a bătut cu unghiile vopsite în poșetă în ritmul picăturilor de ploaie care se loveau de pervaz. Ne aflam la etajul opt al secției de gastroenterologie a Spitalului Universitar Herbert Irving, asociat Universității Columbia. Cerul era întunecat și camera părea neîncăpătoare.

Cu câteva luni în urmă, Olivia începuse să aibă dureri gastrice puternice și observase urme de sânge în scaun. În timpul unei colonoscopii, medicul său gastroenterolog vizualizase țesut de un roz-deschis, cu segmentele saciforme ale colonului aliniate ordonat, ca pliurile unui

Scanned with OKEN Scanner

burduf de acordeon, ceva normal pentru un colon sănătos. În schimb, mucoasa Oliviei, membrana care căptușește intestinul, era colorată de niște ulcerații sub forma unor cratere împestrițate cu un amestec de firișoare roșii. Era tumefiată și deformată, cu fragmente bolnave care transformaseră pliurile aliniate într-un mozaic fără formă. Avea boala Crohn, un tip de boală inflamatorie intestinală din spectrul autoimun, în cazul căreia sistemul imunitar atacă stratul protector al tractului gastrointestinal, cauzând inflamație și sângerări. În mod normal, simptomele se acutizează și se ameliorează în reprize. Adeseori, pacienții au dureri de stomac, diaree sangvinolentă și carențe nutriționale, dar pot să sufere de probleme corelate cu inflamația și în afara tractului gastrointestinal, precum afte bucale, erupții cutanate, dureri articulare și ochi iritați.

Inițial, Oliviei i s-au prescris steroizi, care i-au calmat rapid intestinul inflamat, dar nu puteau fi folosiți pe o perioadă lungă din cauza efectelor secundare toxice. În schimb, i s-a administrat azatioprină, unul dintre medicamentele pe care doctorul Carter le prescrisese și lui Jay. La fiecare câteva săptămâni, Oliviei i se administra intravenos și un medicament biologic, adică un medicament derivat din organisme vii. Acest medicament denumit Infliximab este un anticorp obținut prin inginerie genetică și acționează asupra citokinei inflamatorii TNF-α, produsă de macrofage și de alte celule imunitare. Inhibarea activității TNF-α determină efecte care se propagă în aval, din moment ce TNF-α declanșează o cascadă de molecule inflamatorii suplimentare, care joacă un rol în diferite boli, precum IL-1β (citokină țintită de canakinumab, care este încadrat tot ca medicament biologic) și IL-6. Uneori, în cazul pacienților cu forme avansate de boli inflamatorii

Scanned with OKEN Scanner

intestinale, cel mai bine funcționează o combinație de medicamente. Din moment ce fiecare medicament folosește o tactică diferită pentru a trata un intestin inflamat, medicamentele pot acționa în mod sinergic.

Olivia a luat în greutate și se simțea mai bine urmând aceste terapii. Dar o făceau anxioasă. Deși aceste medicamente erau mai sigure pe termen lung decât steroizii, cu un risc mai scăzut de infecții serioase, amenințarea tot exista. Pacienții tratați cu infliximab pot să moară din cauza anumitor infecții, împotriva cărora TNF-α are rol protector, precum tuberculoza. De asemenea, pacienții au și un risc mic, dar real de limfoame și cancere. Și, în timp, multe medicamente pentru bolile inflamatorii intestinale își pot pierde eficacitatea.

Medicația poate ameliora simptomele și poate contribui la prevenirea unor complicații catastrofice în cazul bolii Crohn, precum fistulele, stricturile intestinale sau chiar cancerul, dar, în general, nu există vindecare. Prin urmare, Olivia încerca cu disperare să facă tot ce putea ca să prevină sau să-și trateze inflamația. Mai exact, a căutat recomandări de nutriție. Internetul era plin de poveștile pacienților cu boli inflamatorii intestinale care își schimbaseră dietele și își vindecaseră intestinele inflamate și lezate — și astfel își refăcuseră și viețile. O varietate de cărți și bloguri susțineau că dieta antiinflamatorie putea să vindece orice — de la afecțiuni autoimune la boli cardiovasculare și cancer. Dar nu părea să existe un consens referitor la ce trebuia să conțină dieta respectivă. Erau acceptabile cerealele, în special cele care conțineau gluten? Dar lactatele și fasolea?

Olivia nu este singurul caz. Mulți pacienți vin la mine vrând să știe ce ar trebui să mănânce pentru a preveni sau a trata inflamația, de la cei care au o

Scanned with OKEN Scanner

sensibilitate la gluten și intoleranțe alimentare la cei cu afecțiuni autoimune serioase, precum boala inflamatorie intestinală. Chiar și persoanele sănătoase, din ce în ce mai conștiente de legătura dintre inflamație și boală, caută răspunsuri concrete. Inflamația a devenit un cuvânt la modă în cultura *mainstream*, iar dieta antiinflamatorie este unul dintre cele mai discutate și mai confuze subiecte din domeniul nutriției. În timp ce amenințarea epidemiilor și pandemiilor persistă în secolul XXI, oamenii își doresc, de asemenea, să mănânce și să trăiască astfel încât să-și întărească imunitatea.

Mare parte din sistemul imunitar se află în intestin, care este profund expus mediului extern. Există trei canale* majore prin care factorii declanșatori ai inflamației intră în organismul nostru: prin piele, prin plămâni și — un punct de intrare extrem de susceptibil — tractul gastrointestinal. Cu o suprafață mult mai mare decât cea a pielii, cavitățile tractului gastrointestinal sunt în contact cu exteriorul organismului. Tractul gastrointestinal începe cu cavitatea bucală, unde începe și digestia, iar saliva ajută la dizolvarea alimentelor în timp ce le mestecăm. După ce înghițim, esofagul, organ muscular, o altă cavitate, împinge bolul alimentar spre stomac, unde este depozitat și amestecat. Intestinul subțire, un tub lung și răsucit, care măsoară șase metri atunci când este desfășurat, folosește enzime digestive din pancreas și din bilă pentru a mărunți și mai mult mâncarea înghițită și este, de asemenea, responsabil pentru absorbirea nutrienților în fluxul sangvin. Apoi deșeurile formate din resturi alimentare și bacterii trec prin colon, care absoarbe apa

* Alte canale prin care factorii declanșatori ai inflamației pot pătrunde în organismul nostru sunt ochii, urechile și tractul urogenital.

Scanned with OKEN Scanner

înainte ca fecalele să fie împinse spre rect și eliminate din corp. Dacă tractul gastrointestinal ar fi secționat pe lungime și întins, partea reprezentată de mucoasă — bariera care vine în contact cu materia din afară — ar avea suprafața unei garsoniere.

Răspunsul imun înnăscut, un vechi mecanism modelat de forțele evoluției de-a lungul a sute de milioane de ani, este declanșat de corp pentru a lupta împotriva agenților patogeni, a toxinelor și a traumatismelor. Corpul reacționează și față de un intrus aparent inofensiv, dar obișnuit în vremurile moderne: alimentația. Acest aspect, cel mai rudimentar, al sistemului nostru imunitar joacă un rol fundamental în interacțiunile dintre alimentație, bacteriile din intestin și alte elemente de mediu care alimentează inflamația ascunsă corelată cu boli cronice moderne.

Alimentele pe care le consumăm pot să stimuleze sau să inhibe cu ușurință răspunsul inflamator al sistemului imunitar. Celulele responsabile de imunitatea înnăscută — printre care macrofagele, neutrofilele și celulele dendritice — și endoteliul intestinal se bazează pe faptul că receptorii de recunoaștere a semnalelor antigenice comune (*primordial pattern recognition receptors — PRR*) analizează îndeaproape agenții patogeni și alte materii.* Acești receptori, care se găsesc încastrați în membranele celulare, recunosc particulele străine și declanșează un puternic răspuns inflamator sau antiinflamator, activând genele implicate și

* Receptorii de recunoaștere a antigenelor comune (PRR), printre care receptorii *toll-like*, sunt, în principal, exprimați de fagocite, dar și de alte celule imunitare precum celulele sistemului imunitar dobândit. Într-adevăr, majoritatea celulelor din organism[1] prezintă anumite tipuri de astfel de receptori. PRR pot fi stimulați nu doar de agenți patogeni, ci și materiile noninfecțioase[2] pot induce inflamație „sterilă".

Scanned with OKEN Scanner

generând o cascadă de semnale conservate de-a lungul arborelui filogenetic, de la insecte la plante și la oameni. Pot să reacționeze chiar și la semnale de ajutor trimise de celule supuse stresului din tot organismul. Pe scurt, sistemul imunitar este pregătit să lupte împotriva alimentelor ca și cum ar fi agenți patogeni.[3]

Alimentele pot să influențeze, de asemenea, inflamația prin microorganismele din corpul nostru. Răspunsurile cuprinzătoare, nuanțate la întrebările Oliviei, se află în explorarea rețelei complicate a legăturilor dintre alimente, agenți patogeni și inflamație. Adevărata poveste a dietei antiinflamatorii se bazează pe zeci de ani de cercetare legată de diete și boli, respectiv corelația dintre dietă și boală, precum și pe înmulțirea cunoștințelor legate de modul în care agenții patogeni, în special cei care trăiesc în intestin, afectează sănătatea oamenilor. Originea acestei povești ne aduce înapoi la macrofage, celulele saprofite care reprezintă cauza bolilor moderne, și la relația lor cu aceste microorganisme.

La începutul anilor 1890, cea de-a cincea și ultima pandemie devastatoare de holeră se răspândise pe întregul glob, luând sute de mii de vieți. Ilia Mecinikov, ca mulți oameni de știință în Europa, făcea eforturi să înțeleagă boala cât mai repede. Experimentele sale inițiale au fost riscante: folosindu-se pe sine însuși drept cobai, a băut mai multe recipiente umplute cu apă care conținea *Vibrio cholerae*, o bacterie în formă de virgulă — luată din râul Sena și dintr-o fântână din Versailles, chiar și fecale de la infectați. Mecinikov a supraviețuit după aceste cocktailuri cu virusul holerei, dar nu și asistentul său de laborator, în vârstă de 19 ani. Măcinat de vinovăție, a promis să se abțină de la astfel de experimente nesăbuite pe oameni.

Scanned with OKEN Scanner

Dar Mecinikov a rămas cu întrebarea *de ce* holera alegea să omoare anumiți indivizi în locul altora, din aceeași comunitate. Aplecat deasupra plăcilor Petri din laboratorul său, a descoperit că unele bacterii stimulau evoluția holerei, în timp ce altele o inhibau. S-a întrebat dacă în intestinul uman nu aveau loc evenimente similare. Poate că bacteriile dictau dacă o persoană infectată se îmbolnăvea. „Flora stomacului uman abia dacă a fost studiată, iar cea intestinală — și mai puțin de atât"[4], a scris el într-un articol din 1894 în care tratase subiectul holerei.

Mecinikov a făcut experimente cu bacterii intestinale nu doar de la oameni, ci și de la mormoloci, rațe, iepuri, porci și macaci. A comandat și cei mai mari lilieci din lume, cunoscuți ca „vulpi zburătoare", din India. În 1901, într-o etapă târzie a carierei sale, Mecinikov a demonstrat că bacteriile intestinale puteau să fie inofensive sau letale. „Scopul este de a defini precis cele două categorii și de a determina bacteriile bune să lupte cu cele rele"[5], a scris el. A sugerat că unele bacterii, în special cele din intestinul gros, colonul, produc toxine care traversează peretele intestinal și ajung în circuitul sangvin, determinând ateroscleroză, îngroșarea arterelor și leziuni la nivelul altor organe. „Flora intestinală", a scris el, „este principala cauză a speranței noastre de viață prea scurte, iar viața este curmată deseori înainte de a-și atinge potențialul".[6] Era fascinat de ideea că bacteriile pot să interacționeze cu sistemul imunitar, eliberând toxine care stimulează macrofagele din organism, contribuind indirect la îmbătrânire și îmbolnăvire. Această supoziție aparent simplă — care asocia bacteriile cu macrofagele — va avea implicații la care nici nu îndrăznise vreodată să se gândească.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

***

Microorganismele au populat planeta timp de miliarde de ani, cu mult înainte de orice formă de viață complexă din regnul animal, ajutând plantele să extragă nutrienții esențiali din sol. Acestea trăiesc pe noi, în jurul nostru și în corpurile noastre. Bacteriile, virusurile, protozoarele și fungii se află în pielea noastră, în plămâni, intestine, cavitatea bucală, organele genitale și ochi. În intestin se găsesc mai multe bacterii — și mai multe specii bacteriene — decât în orice altă parte a organismului. Densitatea bacteriană este ridicată în cazul orificiilor precum cavitatea bucală, scade în mediul acid din stomac, crește în intestinul subțire și explodează în colon, unde formează „microbiomul intestinal", care a atras mare parte din atenția comunității științifice, îndreptată asupra bacteriilor ce trăiesc alături de noi. Microbiomul intestinal conține mai multe celule și de câteva ori mai multă informație genetică decât întreg organismul uman. Funcționează ca un organ vital, cu o capacitate metabolică imensă, ce o depășește pe cea a ficatului. Poate să dezvolte afecțiuni, când se produc schimbări dăunătoare în comunitățile microbiene; și, ca un organ bolnav, poate fi înlocuit prin transplant.

Într-o lume primitivă cu puține resurse, ca urmare a faptului că oamenii trebuiau să-și procure hrana, s-a dezvoltat o simbioză între om și microorganisme, o relație de pe urma căreia aveau de beneficiat ambele părți. Microorganismele intestinale fermentează ceea ce noi nu putem digera, producând energie și vitamine, minerale și alte componente utile. Ele degradează substanțele toxice, inclusiv carcinogenii. Și ne protejează împotriva agenților patogeni letali. Microorganismele

își produc propriile antibiotice pentru a se lupta între ele, antibiotice care determină puține efecte secundare prin comparație cu cele artificiale create de oameni. Primele descoperiri legate de microbiom au expus aceste lucruri, dar și alte funcții-cheie. În cele din urmă, oamenii de știință au realizat că microorganismele intestinale joacă, de asemenea, un rol central în imunologie și inflamație.

În cea de-a doua jumătate a secolului XX, primii cercetători au studiat microbiomul animal și bolile asociate, dar studierea intensă a microbiomului intestinal a început în primul deceniu al secolului XXI. Pe măsură ce oamenii de știință au început să asocieze inflamația ascunsă cu bolile cronice frecvente, studiile legate de microbiom s-au înmulțit. În următorii ani, oamenii de știință „au tras cu urechea" la „conversațiile" dintre microorganisme, macrofage și alte celule implicate în răspunsul imun. Microorganismele intestinale modulează sistemul imunitar — și sunt modulate de acesta —, jucând un rol important în reacțiile imune. Legătura strânsă dintre microorganismele intestinale și celulele imune influențează evenimente aparent predestinate, precum decesul din cauza unei infecții letale, alergiile sezoniere sau incapacitatea de a căpăta imunitate după administrarea unui vaccin. Această legătură influențează riscul de a dezvolta inflamație ascunsă și boli inflamatorii cronice.

O metodă esențială prin care interacțiunile dintre microorganismele intestinale și celulele imune contribuie la prevenirea bolilor este aceea de a ne antrena organismul să distingă alimentele și microorganismele inofensive de cele dăunătoare. O mare parte din aceste interacțiuni au loc la nivelul intestinului. În intestin se află cel mai mare rezervor[7] de macrofage din corp.

Scanned with OKEN Scanner

Viețile lor sunt adeseori dure și scurte, dând naștere în mod constant unor versiuni mai tinere, care circulă în sânge. Nu doar că ele ajută la vindecarea leziunilor și luptă împotriva agenților patogeni, așa cum se întâmplă în alte țesuturi, dar învață și cum să trăiască lângă o mulțime de microorganisme din intestin, funcționând în straturile complexe ale sistemului imunitar de la nivelul acestuia.

În stratul intern al intestinului, interfața dintre „*self*" și lumea exterioară, celulele epiteliale de formă dreptunghiulară se îngrămădesc unele într-altele ca niște cărămizi, limitând intrarea substanțelor dăunătoare. Aceste celule asimilează nutrienții și secretă un strat protector de mucus lipicios, apos, care căptușește sistemul digestiv și conține anticorpi denumiți imunoglobuline A (IgA), care împiedică pătrunderea toxinelor și a microorganismelor dăunătoare. Această mucoasă există nu doar în intestin, ci și în alte cavități ale corpului care comunică cu mediul extern, precum nările, plămânii, ochii, cavitatea bucală și organele genitale. Dincolo de stratul de celule epiteliale se află *lamina propria*, țesut cu o structură laxă, în care se găsesc majoritatea celulelor imune din intestin, vasele de sânge și cele limfatice. Aici se amestecă celulele responsabile de imunitatea înnăscută și cele responsabile de imunitatea dobândită, printre care macrofagele, celulele dendritice și limfocitele B și T. În *lamina propria* se află țesutul limfatic asociat intestinului, cel mai mare organ limfatic din corp, constând în fragmente speciale de țesut limfatic prezent de-a lungul intestinului și ganglioni limfatici existenți în toată cavitatea abdominală. Odată ce celulele sistemului imunitar se adună în aceste zone, ele sunt pregătite să declanșeze un atac inflamator împotriva factorilor dăunători.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum microorganismele și alte substanțe pătrund în corp, încercând să se strecoare prin bariera intestinală pentru a intra în circuitul sangvin, cele două ramuri ale sistemului imunitar, imunitatea înnăscută și cea dobândită, conlucrează pentru a le elimina pe cele nedorite. Celulele responsabile de imunitatea înnăscută sunt prima linie de apărare, iar macrofagele joacă rolul de santinele. Apoi celulele dendritice se grăbesc să alerteze imunitatea dobândită, stimulând limfocitele T și B pentru a acționa.

Bombardat cu un flux constant de antigeni alimentari, microorganisme și alte particule care pot pătrunde în cavitatea bucală, sistemul imunitar intestinal trebuie să decidă ce elemente să accepte și pe care să le respingă. Este o responsabilitate dificilă. Corpul trebuie, pe de o parte, să se protejeze de microorganisme letale și, pe de alta, să rămână calm atunci când întâlnește particule alimentare inofensive sau microorganisme benefice. În menținerea acestui echilibru fin, intestinul este înclinat în mod greșit spre *toleranță*, reducând intensitatea reacțiilor imune, o caracteristică ce a apărut pentru a preveni activarea inutilă a sistemului imunitar și inflamația împotriva substanțelor benefice. Macrofagele din intestine, cele care păstrează stabilitatea, sunt diferite de macrofagele din alte părți ale corpului. Macrofagele din intestinul sănătos sunt antrenate să tolereze[8], prin urmare capacitatea lor de a recunoaște structurile microorganismelor și de a induce un răspuns inflamator este inhibată. Acestea rămân calme atunci când sunt provocate de agenți patogeni și, adesea, nu mai produc citokine inflamatorii, cu toate că încă sunt capabile să înglobeze, să ingereze și să degradeze particule atunci când este necesar. Dar uneori răspunsul imun

Scanned with OKEN Scanner

poate fi necorespunzător din cauza implicației factorilor genetici și a celor de mediu care se ciocnesc și perturbă această stare de echilibru, declanșând alergii alimentare, boala celiacă, boala inflamatorie intestinală și alte probleme. Deși celulele imune din intestin sunt antrenate pentru a tolera microorganismele intestinale și alte particule, comportamentul lor model nu este întâmplător: chiar microorganismele întreţin această toleranță, după cum arată o analiză amănunțită a interacțiunilor dintre microorganismele intestinale și celulele imune.

În primii ani de cercetare a microbiomului, majoritatea oamenilor de știință au crezut că sistemul imunitar pur și simplu ignora microorganismele intestinale. Când Sarkis Mazmanian, microbiolog la Institutul pentru Tehnologie din California, și-a început cariera în cercetare, colegii săi au considerat că munca lui era nesemnificativă. Dintre miile de specii de bacterii din intestin, doar un număr mic erau, de fapt, dăunătoare pentru oameni. De ce să se concentreze pe o masă de microorganisme care nu cauzau neapărat boli?

Dar Mazmanian era fascinat de aceste microorganisme. Deşi avea o diplomă în limba şi literatura engleză şi talent pentru poezie, a lăsat deoparte aceste preocupări după ce a urmat un curs de microbiologie, care l-a determinat să o ia pe calea ştiinţei. La începutul anilor 2000, Mazmanian era interesat să afle de ce șoarecii crescuți în mediu steril dezvoltă niște sisteme imunitare atât de deficitare. Aceşti şoareci de laborator sunt, de obicei, născuți prin operații de cezariană, fiind luați imediat de lângă mamele lor și transferați în bule de plastic. Rezistă doar cu hrană și apă sterilizate. Nu prezintă agenți patogeni la exterior sau interior și, prin aplicarea unor protocoale de laborator stricte,

Scanned with OKEN Scanner

rămân protejați de toți agenții patogeni. În timp ce șoarecii respectivi cresc în bulele lor sterile, încep să apară probleme majore de sănătate: inimă și plămâni slăbiți, intestine cu malformații, malformații cerebrale și un sistem imunitar deficitar, care rămâne nedezvoltat pentru totdeauna, incapabil să apere corpul de infecții, dar care atacă rapid propriile țesuturi ale gazdei. În 2005, Mazmanian a arătat că o bacterie intestinală comună[9], *Bacteroides fragilis*, putea să rezolve unele dintre problemele sistemului imunitar în cazul șoarecilor crescuți în mediu steril prin reactivarea unei clase esențiale de limfocite T. A observat că șoarecii respectivi nu aveau nevoie de toată bacteria pentru a obține acest efect: era suficientă o anume moleculă de glucoză din peretele acesteia. Studiul lui Mazmanian a fost primul care a demonstrat lumii că interacțiunile dintre celulele imune și bacteriile intestinale erau esențiale pentru dezvoltarea sistemului imunitar.

De-a lungul anilor, oamenii de știință au descoperit și alte corelații. Dan Littman și Ivaylo Ivanov*, imunologi la Universitatea din New York, au descoperit în cazul șoarecilor de laborator o anumită bacterie care creștea semnificativ[10] concentrația de limfocite T inflamatorii cunoscute ca limfocite T helper sau Th17** ce produc citokina IL-17. Limfocitele Th17 sunt implicate într-o gamă variată de boli autoimune. Kenya Honda, microbiolog la Universitatea Keio din Tokio,

---

* Ivaylo Ivanov a făcut această descoperire în timpul studiilor postdoctorale în laboratorul lui Dan Littman. Colaboratorul lor din Japonia, Kenya Honda, a avut, de asemenea, un rol indispensabil în această descoperire.

** Limfocitele Th17 joacă un rol în protejarea noastră de agenți patogeni. Cu toate acestea, un răspuns inflamator exagerat indus de limfocitele Th17 este una dintre principalele cauze[11] ale multor afecțiuni autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

era intrigat de lipsa limfocitelor Treg în cazul șoarecilor de laborator sterili. Limfocitele Treg, care contribuie la controlul inflamației, se găsesc din abundență în intestin și sunt esențiale în ceea ce privește toleranța intestinului la bacterii. Dar acestea inhibă și activitatea limfocitelor Th17. Honda vâna bacteriile care recrutau limfocitele Treg pentru a se dezvolta. Nu a descoperit o singură bacterie, ci un grup de bacterii antiinflamatorii, denumite „clustere clostridiene", rude îndepărtate ale unei bacterii periculoase cunoscute drept *Clostridium difficile* (*C. difficile*), dar care produc efecte opuse în corp. Spre deosebire de *C. difficile*, clusterele clostridiene stimulează Treg și calmează inflamația. Și, în cadrul primului studiu de felul său realizat pe oameni[12], biologii Joao Xavier și colegii săi de la Memorial Sloan Kettering Cancer Center au asociat variațiile concentrațiilor diferitelor tipuri de celule imunitare din sânge cu modificările din rândul speciilor bacteriene din intestin, sugerând ideea că bacteriile pot afecta producția de celule imunitare în măduva osoasă și implicit proliferarea lor în corp.

A început să se contureze un tablou complex al sistemului imunitar. Existența codului genetic al unui animal nu este suficientă în sine pentru a crea un sistem sănătos și dezvoltat. Bacteriile trebuie să se implice în această responsabilitate anume, așa cum au demonstrat șoarecii de laborator crescuți în mediu steril și având sisteme imunitare slăbite din cauza izolării. La diverse specii, cum ar fi oamenii, musculițele de oțet sau peștii-zebră, microorganismele sunt esențiale pentru dezvoltarea sistemului imunitar. Ele participă la formarea celulelor imune și a organelor în care se dezvoltă. Microorganismele întâlnesc celule imunitare în numeroase părți ale corpului, precum

Scanned with OKEN Scanner

căile respiratorii, pielea și organele genitale, dar, în mare parte, cele mai importante interacțiuni care modulează și definesc comportamentul imun au loc la nivel intestinal. În intestin, celulele imune și epiteliale detectează o gamă largă de bacterii, virusuri, fungi și paraziți. Aceste microorganisme pot să influențeze celulele imune în numeroase feluri: prin contact fizic similar cu o îmbrățișare între oameni, prin semnale chimice emise de moleculele patogene și chiar prin modificarea exprimării genetice. Încă din momentul nașterii începe un dans etern, din moment ce microorganismele nu manipulează doar celulele responsabile de imunitatea înnăscută, ci și pe cele responsabile de imunitatea dobândită, precum limfocitele B și T. Modelarea sistemului imunitar este una dintre cele mai importante responsabilități ale acestora.

O celulă imună care trăiește în intestin poate alege să plece în căutarea unei noi case, în altă parte din corp. Poate ajunge în zone majoritar sterile, precum inima, ficatul sau lichidul cefalorahidian, împărtășind cu noua comunitate lecțiile învățate de la microorganismele intestinale, avertizând țesuturile în caz de pericol iminent. Astfel, microorganismele sunt cele care calibrează sistemul imunitar nu numai la nivelul intestinului[13], ci în tot corpul, interacționând îndeaproape pentru prima dată cu celulele responsabile de imunitatea înnăscută.

***

Potențialul terapeutic al transplantului de fecale este o altă ilustrare a interacțiunilor care au loc între bacterii și celulele imune. Bacteriile intestinale transplantate — similar unui transplant de organ — pot să

Scanned with OKEN Scanner

modifice microbiomul gazdei și să calmeze inflamația intestinală. La începutul perioadei moderne a transplanturilor de fecale, l-am întâlnit pe Oscar, un bărbat uscățiv de 80 de ani, care s-a prezentat la programare cu o caserolă de plastic ce conținea fecalele soției sale. În timp ce stătea întins pe pat, așteptând să i se realizeze colonoscopia, împreună cu o asistentă am turnat apă în excremente și am transferat amestecul într-un blender. Mirosul era extrem de puternic, umplând întreaga sală de endoscopie, mai copleșitor ca niciodată.

De-a lungul ultimului an, Oscar se confruntase cu episoade agonizante de inflamație intestinală severă, ajungând la spital cu dureri de stomac și diaree declanșate de *C. difficile*. În urma ultimului episod, îi scăzuse tensiunea arterială și îi fuseseră afectați rinichii, fiind cât pe ce să moară. I-am prescris diferite antibiotice, cu o schemă de dozare intermitentă, care a durat luni întregi, dar fără efect — infecția a persistat. Așa că, în loc să anihilăm o bacterie recalcitrantă, am încercat să facem opusul. Un transplant fecal îi va umple intestinul cu multe bacterii care, cu puțin noroc, vor înlocui *C. difficile*. Era unul dintre cele mai dificile tratamente. În timp ce manevram sonda prin colonul lui Oscar, introduceam fecalele lichide pe toată lungimea acestuia. După încheierea procedurii, s-a odihnit în sala de recuperare. Într-o zi, diareea a dispărut. Iar în lunile și anii ce au trecut, *C. difficile* nu și-a mai făcut simțită prezența niciodată.

Transplantul de fecale nu este ceva nou. Vechile texte ayurvedice recomandau consumarea balegii de vacă pentru probleme gastrice, iar medicii chinezi din secolul al IV-lea foloseau „o supă galbenă“ cu fecale proaspete sau uscate pentru a trata diareea severă a pacienților. Multe animale nu împărtășesc repulsia

Scanned with OKEN Scanner

oamenilor față de fecale și își consumă în mod regulat excrementele unele altora pentru a asimila bacteriile din ele. În medicina occidentală, primul transplant de fecale[14] a fost realizat în 1958 de Ben Eiseman, un chirurg din Colorado, care a vindecat astfel un pacient grav bolnav, infectat cu *C. difficile*. La scurt timp după aceea, a fost lansată pe piață vancomicina, un antibiotic pentru combaterea *C. difficile*, și transplantul de fecale a trecut în plan secund. Dar în primele decenii ale secolului XXI a existat din nou interes față de bacteriile intestinale și transplanturile fecale, printre care cele provenite de la donatori voluntari de excremente, care puteau fi administrate sub formă de pastile. Studiile au început să susțină folosirea transplantului de fecale în anumite cazuri dificile de inflamație intestinală, cu o rată de vindecare de 90% în rândul pacienților care sufereau de infecții recurente cu *C. difficile*, în cazul cărora antibioticele se dovediseră a fi inutile.

Se pare că transplantul de fecale funcționează prin înlocuirea bacteriilor intestinale letale cu unele noi, inofensive sau benefice. Curios este că s-a dovedit eficient împotriva infecțiilor cu *C. difficile* chiar și când s-a folosit filtrat fecal steril — lipsit de bacterii intestinale. Transplantul fecal a demonstrat potențialul terapeutic uluitor al schimbării bacteriilor intestinale, dar a subliniat și nevoia de a înțelege mai bine această terapie. Cum putea fi explicată utilitatea fecalelor fără bacteriile intestinale? Mai mult, ce diferența un microbiom bolnav de unul sănătos?

În 2004, Jeffrey Gordon, medic și om de știință, și echipa sa de la Universitatea Washington din Saint Louis au contribuit la conturarea unui răspuns în acest sens, prin realizarea de transplanturi fecale la șoareci

Scanned with OKEN Scanner

de laborator. Gordon a transferat bacterii intestinale[15] de la șoareci grași la șoareci slabi, crescuți în mediu steril, și a observat uluit cum cei din urmă au devenit obezi. Câțiva ani mai târziu, Gordon a prelevat bacterii de la oameni, de la gemeni, unii slabi, alții grași, și le-a introdus în șoarecii slabi și proveniți din mediu steril.[16] A observat același fenomen: șoarecii care primiseră bacterii de la geamănul gras deveniseră, la rândul lor, grași. Se părea că obezitatea putea fi transmisă ca o boală infecțioasă, de la un microbiom bolnav.

Gordon, care și-a petrecut cea mai mare parte din viață într-un laborator și departe de atenția presei, a fost primul care a studiat cum bacteriile puteau să cauzeze obezitate în cazul animalelor, atrăgând atenția asupra bacteriilor intestinale. Oamenii de știință au început să asocieze dezechilibrul acestor bacterii, așa-numita *disbioză*, cu tot felul de afecțiuni, precum obezitatea, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, bolile autoimune, bolile hepatice, cancerul și afecțiunile neurodegenerative și psihice. Disbioza, un termen folosit adeseori pentru a descrie microbiomul, poate fi tradusă prin „a trăi în durere".[17] Un microbiom disbiotic este un ecosistem perturbat, cu schimbări produse în varietatea de specii bacteriene, în substanțele pe care le produc și genele pe care le stimulează. Disbioza nu pare să fie doar o cauză potențială a obezității și a altor boli inflamatorii cronice — unele sunt susținute de dovezi mai puternice decât altele —, ci și o consecință, o parte a unei bucle îngrozitoare, care se autoîntărește constant.[18]

Un microbiom disbiotic este foarte des un microbiom inflamator, fiind corelat cu inflamația ascunsă sau evidentă, care poate debuta în intestin și se poate răspândi în tot organismul, contribuind la dezvoltarea

Scanned with OKEN Scanner

bolii. Experimentele timpurii ale lui Gordon l-au inspirat pe tânărul Benoit Chassaing să obțină un doctorat în microbiologie la Universitatea din Clermont-Ferrand din Franța. Chassaing era fascinat de ideea că bacteriile intestinale pot să cauzeze obezitate și se întreba *cum* putea să se întâmple acest lucru. Mecanismele erau neclare. Bacteriile disbiotice puteau, cu siguranță, să afecteze aportul de energie, astfel că o persoană asimila mai multe calorii din mâncare, favorizând acumularea de grăsimi.* Dar Chassaing credea că tabloul era incomplet. Se gândea la experimentele lui Gökhan Hotamisligil, care demonstraseră că inflamația cronică, de nivel scăzut, sau metainflamația, putea să declanșeze obezitate, diabet zaharat, boli cardiovasculare și alte complicații metabolice. Poate că microbiomul disbiotic pe care Gordon îl transplantase de la șoarecii obezi la cei slabi declanșase inflamația ascunsă.

Bacteriile intestinale modulează răspunsul imun atât în cazul persoanelor sănătoase, cât și în cazul persoanelor bolnave, reglând fin intensitatea și durata inflamației, ca niște maeștri păpușari. Ele ajută sistemul imunitar să declanșeze — și să suprime — inflamația atunci când este nevoie, reacționând la pericole fără a exagera, prevenind infecțiile letale și bolile inflamatorii cronice. Pe măsură ce cercetările legate de microbiom au avansat, oamenii de știință au descoperit — în studiile pe oameni și în cele pe animale, deopotrivă — că diferite grade de inflamație pot fi transmise la nivelul intestinului prin transplantarea bacteriilor intestinale, la fel ca în cazul obezității. Cercetările lui Chassaing, împreună cu lucrările unor colegi din întreaga lume,

* Studiile continuă să sublinieze faptul că microbiomul joacă un rol important în modul în care extragem, asimilăm și folosim caloriile obținute din alimentele consumate[19].

Scanned with OKEN Scanner

sugerau că declanșarea inflamației cronice este un mecanism important[20], prin care un microbiom disbiotic are un impact negativ asupra sănătății.

Conținutul unui microbiom inflamator este extrem de alterat, o masă de bacterii iritate și distructive, care forțează macrofagele și alte celule imunitare să se comporte haotic, fără nicio justificare. Dar această stare necesită definiții stricte. Anumite bacterii s-au dovedit a fi „antiinflamatorii", precum clusterele clostridiene ale lui Honda, sau „proinflamatorii". Unele bacterii care prezintă apendici subțiri ca niște bice, numiți flageli și pereți celulari în care se găsesc anumite toxine, au șanse mai mari să fie inflamatorii. Cu toate acestea, este dificil să clasificăm majoritatea bacteriilor ca fiind complet benefice sau complet dăunătoare. La fel ca personajele dintr-un roman de Dickens — și la fel ca majoritatea oamenilor —, ele au diferite caracteristici și se dezvoltă în timp, în funcție de stimulii externi.

Multe specii joacă roluri duale și pot să întrețină sănătatea și boala deopotrivă, în funcție de influențele și mediul înconjurător al acestora. Bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), de exemplu, cauzează ulcer gastric și crește riscul de cancer gastric în cazul unui număr mic de oameni, ceea ce a dus la o campanie agresivă pentru eradicarea acesteia („Singura bacterie benefică *H. pylori* este o *H. pylori* eradicată", susținea un articol publicat în *Lancet* în 1997). Dar *H. pylori* prezentă în mumiile din nordul Mexicului, dinainte de ajungerea lui Columb în Lumea Nouă, a existat în intestinele oamenilor timp mai bine de 50 000 de ani, contribuind la reglarea sistemului imunitar.[21] Ea stimulează producția de limfocite Treg și reduce riscul de reflux gastroesofagian, alergii, astm și alte boli inflamatorii. Se pare că oferă protecție[22] și împotriva unor tipuri de cancer

Scanned with OKEN Scanner

esofagian. *H. pylori* nu este transmisă descendenților după ce părinții sunt tratați cu antibiotice împotriva acestei bacterii. Cu fiecare generație, a devenit tot mai puțin prezentă în intestinul majorității copiilor din Occident.

Simbioza dintre oameni și bacterii, încurajată de evoluție, este imperfectă și presupune un posibil conflict dacă nu este gestionată în mod corespunzător. Tendința de a ataca gazda există atât din partea speciilor în mod individual, cât și în general. *C. difficile* trăiește, în general, liniștită în intestinul persoanelor sănătoase, menținută sub control de bacteriile competitoare, care folosesc nutrienții și spațiul intestinal. Când antibioticele distrug aceste bacterii, *C. difficile* proliferează și devine toxică. Într-o companie greșită, bacteriile inofensive — sau benefice — își pot schimba comportamentul și pot deveni letale.

Soția lui Oscar vindecase o boală necruțătoare donându-și fecalele. A presupus că microbiomul ei intestinal este puternic și sănătos. Cu toate acestea, una dintre provocările întâmpinate în evaluarea stării de sănătate a unui microbiom este lipsa unui punct de referință de încredere. Microbiomul variază extraordinar de mult în interiorul organismului și de la un organism la altul. La nivelul mâinii se află peste 100 de specii diferite de bacterii, dintre care doar câteva se regăsesc pe ambele mâini sau la oameni diferiți. Deși oamenii de știință au identificat „nuclee“ bacteriene sau specii care apar frecvent în anumite populații, numărul și gama de bacterii din intestinele unui individ sunt la fel de specifice precum o amprentă. Diferența dintre ce înseamnă un microbiom „gras“ și unul „slab“ este clară în orice studiu, dar este dificil de identificat diferențe clare între studii. Iar bacteriile

Scanned with OKEN Scanner

intestinale se află într-un flux constant în timp și spațiu, dezvoltându-se odată cu răsăritul și apusul soarelui, o masă recentă sau interacțiunile cu celulele gazdei. Într-adevăr, există multe forme de microbiomuri „antiinflamatorii" și „proinflamatorii". Dar studiile ne arată o caracteristică vagă, însă definitorie a microbiomului sănătos: o abundență sau o diversitate de specii. Sunt șanse mai mari ca un microbiom divers să fie format din bacterii care vor combate — și nu vor stimula — inflamația. Nu este surprinzător să descoperim că diversitatea conferă stabilitate la nivelul intestinului uman, așa cum se întâmplă în cazul ecosistemelor biologice peste tot în lume. În absența sa, se dezvoltă boli inflamatorii, iar bacteriile infecțioase găsesc un teren fertil pentru invazie.

Poate că e mai important unde anume se găsesc bacteriile și ce anume fac ele, decât ce reprezintă. Studiile au arătat că localizarea și funcțiile bacteriilor intestinale sunt esențiale pentru declanșarea inflamației. O bacterie poate să fie benefică în intestin, dar letală dacă ajunge în sânge. Celulele epiteliale care formează stratul intern al intestinului se îngrămădesc unele în altele, pentru a împiedica pătrunderea bacteriilor și a toxinelor. Secretă o peliculă lipicioasă, dublu stratificată de mucus. Bacteriile se ancorează de stratul lax din exterior, devorând carbohidrații pe care îi găsesc înăuntru. Dar majoritatea evită să pătrundă în profunzimea stratului intern, unde se găsesc molecule antibacteriene letale. Mucusul conferă un spațiu necesar și sigur pentru celulele imunitare și pentru bacterii deopotrivă, astfel încât să se dezvolte interacțiuni între acestea. Bacteriile din mucoasă influențează sistemul imunitar mai mult decât cele care se găsesc în lumenul intestinal. Chassaing a descoperit

Scanned with OKEN Scanner

că, atunci când bacteriile depășesc limitele și invadează stratul intern al mucoasei, apare o inflamație de nivel scăzut.

Bacteriile produc sute de mii de mesaje de semnalizare sau metaboliți, prin care comunică cu organismul și influențează starea de sănătate sau de boală. Acești metaboliți pot fi proinflamatori — stimulând macrofagele să producă citokine precum TNF-α, IL-1β și IL-6 — sau antiinflamatori. Pot să simuleze antigene umane, încurajând răspunsul autoimun, sau chiar să iasă din corp, fiind purtați de aer pentru a transmite semnale îndepărtate. Dacă bacteriile sunt, de obicei, împiedicate să ajungă în sânge, metaboliții lor sunt adeseori liberi să se deplaseze prin mucus și de-a lungul barierei de celule epiteliale, interacționând nu doar cu celulele sistemului imunitar, ci și cu alte tipuri de celule, precum neuronii. Circulă prin fluxul sangvin, ajungând la organe îndepărtate, cum este creierul, stimulând celulele imunitare din tot corpul și influențând nivelul de inflamație. Metaboliții sunt forme vii ale interacțiunilor dintre microorganisme și celulele imune, dovada a *ceea ce* fac aceste microorganisme. Un filtrat fecal steril sau un transplant de fecale lipsit de bacterii poate conține metaboliți[23] care pot să reprogrameze sistemul imunitar sau să îndeplinească alte funcții.

Spre deosebire de dihotomia liniară, de tip cauză-efect, susținută de abordarea clasică despre bacteriile infecțioase și diferite infecții, relația dintre inflamație, bacterii intestinale și boală tinde să fie circulară. La UCLouvain, o universitate internațională din Belgia, profesorul Patrice Cani studiază interacțiunile dintre alimente, bacterii intestinale și inflamația persistentă, de nivel scăzut, care duce la boli cronice, iar pe ușa biroului său se află agățat un semn

Scanned with OKEN Scanner

cu mottoul: „În intestin ne încredem"*. În 2007, împreună cu echipa sa, a administrat unui grup de șoareci o dietă cu un conținut mare de grăsimi[24] constând, în principal, în untură și ulei de porumb, în timp ce unui grup control i-a administrat hrană normală. O lună mai târziu, șoarecii care urmau dieta cu un conținut mare de grăsimi erau în mod considerabili mai mari și dezvoltaseră inflamație de nivel scăzut, rezistență la insulină și boala ficatului gras.

Concentrația de lipopolizaharide, molecule bacteriene și endotoxine care activează imunitatea înnăscută și declanșează inflamația crescuse de două–trei ori față de valorile normale. Când Cani a injectat lipopolizaharide pure într-un nou grup de șoareci, crescând concentrațiile de lipozaharide din sânge până la nivelul șoarecilor hrăniți cu ulei de porumb și untură, a descoperit, în mod surprinzător, că dezvoltă aceleași probleme de sănătate, luând în greutate la fel de mult ca predecesorii lor și având inflamație ascunsă, rezistență la insulină și ficatul gras. Toxinele bacteriene puteau să treacă prin bariera intestinală, să intre în fluxul sangvin și să provoace inflamație în organism, contribuind la dezvoltarea bolilor metabolice. Cani a numit acest fenomen „endotoxemie metabolică".

În experimentul inițial al lui Cani, bacteriile inflamatorii intestinale se dezvoltaseră ca răspuns la dietă. Microbiomul intestinal este o sursă majoră de endotoxine în corp, iar oamenii de știință au descoperit că microbiomurile identice pot produce cantități semnificativ diferite de lipopolizaharide și de molecule inflamatorii. Aceasta este o răsturnare de situație importantă: probabil că untura și uleiul de porumb nu afectează doar speciile bacteriene care populează

* Joc de cuvinte în original: „In gut we trust". (*N.r.*)

Scanned with OKEN Scanner

intestinul, ci și comportamentul lor de bază, determinându-le să-și exprime respingerea față de anumite alimente prin intermediul limbajului sistemului imunitar. În 2018, un experiment similar realizat pe oameni[25] a confirmat descoperirile lui Cani. În cadrul unui studiu randomizat controlat, desfășurat pe o perioadă de șase luni, cercetătorii de la Universitatea Qingdao din China au hrănit 200 de adulți tineri doar cu orez alb și făină de grâu și cu diferite procentaje de grăsime — 20, 30 sau 40% din totalul caloriilor zilnice — sub formă de ulei de soia, cel mai folosit ulei comestibil în Asia. Pe măsură ce cantitatea de ulei de soia din dietele participanților la studiu a crescut, microbiomurile acestora au devenit treptat inflamate, cu o diversitate mai mică, mai multe lipopolizaharide și mai mulți metaboliți proinflamatori, dar și mai puțini metaboliți antiinflamatori. Concentrațiile markerului inflamator PCR au crescut odată cu cantitatea de grăsime din dietă, sugerând prezența inflamației în tot corpul.

Cani și alți oameni de știință prezintă o imagine complicată, circulară când vine vorba de inflamație, bacterii și boli. Unul sau mai mulți factori externi — precum alimentația — pot modifica echilibrul bacteriilor intestinale și comportamentul acestora, bacterii care apoi traversează bariera intestinală și exprimă molecule proinflamatorii precum lipopolizaharidele, declanșând inflamația ascunsă la nivelul intestinului și al întregului organism — pe măsură ce tot mai multe lipopolizaharide ajung în fluxul sangvin. Celulele epiteliale intestinale inflamate se relaxează și, odată cu ele, și baricadele pe care le formează, dând naștere unui „intestin permeabil", care permite pătrunderea și mai multor substanțe — precum antigeni alimentari, toxine bacteriene și alte elemente nedorite — în

Scanned with OKEN Scanner

straturile mai profunde ale peretelui intestinal sau în sânge. Bacteriile pot, de asemenea, să altereze în mod direct exprimarea genelor și proteinelor care joacă un rol în crearea intestinului permeabil. Inflamația poate fi o cauză și deopotrivă o consecință a apariției intestinului permeabil, care este asociat cu diferite afecțiuni inflamatorii cronice și se poate manifesta nu doar la nivel intestinal, ci și în alte părți din tractul digestiv, precum esofagul. Însă la nivelul unui intestin sănătos se pot forma anumite zone permeabile — în timpul exercițiilor fizice sau al altor factori de stres externi — care permit sistemului imunitar să intre în contact cu materii străine și să învețe de la acestea.

Microbiomul proinflamator încurajează atât inflamația ascunsă, cât și pe cea evidentă, contribuind la sindromul metabolic, obezitate, boli cardiovasculare, diabet zaharat, boli hepatice și alte afecțiuni. O parte dintre indivizii cu una sau mai multe astfel de boli prezintă un număr redus de gene bacteriene din cauza lipsei diversității bacteriene și a nivelurilor ridicate de lipopolizaharide și de citokine inflamatorii în circulație. Lipopolizaharidele pătrund în țesutul adipos și în cel hepatic, activând macrofagele care stimulează genele și proteinele inflamatorii. Pot să ajungă chiar și la creier, afectând dispoziția și comportamentul individului. Citokinele influențează activitatea receptorilor care răspund la insulină, leptină și alte molecule ce controlează țesutul adipos sau ajung în vase de sânge trombozate și determină ruperea plăcilor. Bolile consolidează disbioza, creând curenți paraleli. În obezitate, țesutul adipos declanșează inflamație suplimentară, ceea ce crește permeabilitatea intestinului deja afectat și înrăutățește asimilarea metaboliților inflamatori produși de microorganisme. Un microbiom

Scanned with OKEN Scanner

proinflamator, prins într-un ciclu constant de agresiuni, poate afecta grav gazda.

Dar chiar și într-un microbiom sănătos există un anumit nivel de molecule proinflamatorii, cum sunt lipopolizaharidele. Masa de bacterii din intestinul uman, un organ imunitar, nu poate să nu atragă atenția asupra sa. Bacteriile induc o ușoară inflamație, un murmur scăzut și constant — dovadă a unui parteneriat profitabil între ele și celulele sistemului imunitar. Bacteriile intestinale atrag macrofagele din sânge spre intestine. Prin urmare, microbiomul proinflamator, din punct de vedere patologic, este un concept relativ, și nu unul absolut. Poate că punctul în care inflamația ascunsă determinată de bacteriile intestinale devine dăunătoare este necunoscut, însă bolile declanșate de răspândirea sa în organism nu sunt — și necesită depunerea de eforturi pentru prevenirea evoluției lor.

***

Pentru Olivia, o dietă antiinflamatoare poate începe cu mese simple, stricte. Studiile clinice de până în prezent au demonstrat că, pentru reducerea inflamației și remisia pacienților cu boli inflamatorii intestinale sunt potrivite două tipuri de intervenții nutriționale: diete elementare și diete polimerice. Dietele elementare conțin aminoacizi, glucide și acizi grași simpli, elementele de bază ale proteinelor, carbohidrați și grăsimi descompuse în cele mai de bază elemente, dar și vitamine și minerale. Dietele polimerice sunt puțin mai sofisticate, cu proteine intacte, carbohidrați și grăsimi mai complexe. Aceste amestecuri lichide nu sunt bune la gust. Din acest motiv, sunt administrate în spital, printr-un tub care pătrunde prin nas și ajunge până în stomac.

Scanned with OKEN Scanner

Dar, în ciuda dezavantajelor lor, dietele elementare și polimerice funcționează. Fără diversele încărcături de antigeni alimentari, pe care o masă tipică le prezintă sistemului imunitar, aceste diete pot să exercite un puternic efect antiinflamator în cazul bolilor inflamatorii intestinale, ceea ce este comparabil cu administrarea de medicamente steroidiene în unele cazuri, dar fără niciunul dintre efectele secundare dăunătoare. De fapt, sunt folosite în mod curent în toată lumea, în cazul copiilor care se confruntă cu crize determinate de boli inflamatorii intestinale, pentru a-i proteja de probleme legate de dezvoltarea oaselor și de creștere, și alte efecte secundare nedorite ale steroizilor.

Dovada că alimentele, cu toate că sunt reduse la elementele esențiale și la definiția lor de bază — o substanță care se poate mânca sau bea și care hrănește corpul și contribuie la supraviețuire —, pot exercita un efect antiinflamator suficient de puternic pentru a determina remisia unei boli autoimune grave este o mărturie a potențialului extraordinar al „dietei ca tratament". Dar dietele elementare și polimerice sunt doar un fragment al unui întreg tablou, o fereastră îngustă spre lumea alimentelor vindecătoare.

Anumite diete nu sunt doar gustoase, ci pot să ajute la reducerea *și* rezoluția inflamației deopotrivă. Deși rezolvinele lipsesc din majoritatea medicamentelor, se găsesc din abundență în unele alimente. O adevărată dietă antiinflamatoare este, de asemenea, favorabilă rezoluției și poate avea un efect puternic, precum un medicament — și poate chiar mai mult. Dieta și alți factori legați de stilul de viață, independent de efectele produse asupra inflamației, pot să influențeze și imunitatea. Celulele imune au nevoie de nutrienți vitali, care le asigură capacitatea de a apăra organismul, în

Scanned with OKEN Scanner

timp ce alimentația defectuoasă sau o dietă și un stil de viață nesănătoase pot inhiba imunitatea.

Pe măsură ce povestea dietei antiinflamatorii avansează, evidențiind elementele esențiale ale acesteia, ea explică modul în care alimentele și microorganismele conlucrează pentru a influența inflamația, întreținând starea de sănătate sau de boală. Prima încercare științifică de a aborda aceste idei la scară largă, un capitol esențial în istoria științei nutriției, a fost inițiată în urmă cu aproape un secol, pentru a cerceta legătura dintre dietă și bolile cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

Războaiele kilogramelor în plus

La Universitatea din Minnesota, fiziologul Ancel Keys își petrecea zilele ocupându-se de coordonarea unei instituții de cercetare atât de mari, încât era găzduită pe stadionul de fotbal. Inițial, stadionul fusese singurul spațiu disponibil[1] în care puteau fi studiați sportivii de la Facultatea de educație fizică — subiecții primelor studii ale lui Keys. Deși la început Laboratorul de igienă fiziologică fusese unul mic, el s-a extins treptat de-a lungul deceniilor, ajungând la aproape 1 900 de metri pătrați, până la Poarta 27 a stadionului. În acest sediu temporar, munca lui Keys legată de alimentație și de sănătate a dat roade, devenind baza perspectivei moderne a științei nutriției.

Născut în 1904, din doi părinți adolescenți din Colorado Springs, care nu aveau studii superioare, Keys era unul dintre cei 1 500 de subiecți incluși în studiul longitudinal al lui Lewis Terman despre

„copiii-genii". Își păstrase spiritul rebel și boem pe tot parcursul tinereții sale. Lucrase ca tăietor de lemne, ca vânzător la Woolworth's și ca gresor pe vasul de pasageri *S.S. President Wilson*. Timp de câteva luni lungi și caniculare, a strâns cu lopata grămezi de excremente de lilieci în saci de iută. În cele din urmă, Keys a reușit să termine facultatea, să obțină titlul de doctor în biologie la Universitatea Berkeley și a ocupat poziții de cercetător la Harvard și Clinica Mayo, înainte de a se stabili în Minneapolis.

La finalul anilor 1940, Keys și-a îndreptat atenția spre un grup de bărbați din Minneapolis[2] care veneau la laboratorul său pentru controale fizice periodice. În medie, acești bărbați erau ușor supraponderali și veneau îmbrăcați la costum. Aproximativ un sfert dintre aceștia erau președinți sau vicepreședinți ai unor companii importante. Portofelele și apetitul lor erau uriașe, la fel și tendința lor de a muri prematur din cauza bolilor cardiovasculare. Considerate relativ rare în anii 1920, bolile cardiovasculare ajunseseră să afecteze bărbații de vârstă mijlocie cu o frecvență înfricoșătoare la jumătatea secolului[3], devenind cauza principală de deces. Președintele țării, Dwight Eisenhower, avea să sufere, de asemenea, câteva atacuri de cord.

Keys a prelevat probe de sânge de la acei oameni de afaceri din Minnesota și a descoperit că aveau niveluri mari de colesterol, suspectând că aceasta era cauza. Pe măsură ce ipoteza lipidelor a început să fie acceptată, oamenii de știință au căzut de acord, în general, că riscul de a suferi un infarct miocardic creștea cu cât nivelul de colesterol din sânge era mai mare. Dar ce alimente, s-a întrebat Keys, puteau determina creșterea nivelului de colesterol?

Scanned with OKEN Scanner

La vremea aceea, domeniul nou apărut al nutriției era cunoscut, în principal, pentru descoperirea vitaminelor, însă câțiva doctori începeau să analizeze legătura dintre dietă și boli. Keys a fost uimit de munca de cercetare a lui Walter Kempner, un medic de la Duke University, care prescria în general orez alb și fructe pentru pacienții cu hipertensiune și alte boli cardiace. Kempner a scris că în cazul majorității s-au observat îmbunătățiri ale stării de sănătate, precum și o scădere a nivelului de colesterol circulant. Dar întrebările pe care le avea Keys despre legătura dintre dietă și boli nu se rezumau doar la colesterolul circulant. Munca sa, necunoscută la acea vreme, fusese prima încercare serioasă de a înțelege modul în care alimentele pot influența bolile *inflamatorii*.

În 1951, Keys petrecea un an sabatic la Oxford, în Anglia. Era însoțit de soția sa, Margaret, biochimistă de profesie, care îi era și parteneră de cercetare. În cadrul unei conferințe internaționale organizate la Roma, fiziologul italian Gino Bergami i-a menționat lui Keys că în Napoli, unde lucra el, „bolile cardiace nu reprezentau o problemă". Keys era nerăbdător să afle dacă acest lucru era adevărat. A încărcat niște echipamente de laborator într-o mașină și în anul următor a plecat într-acolo împreună cu Margaret, în calitate de invitați ai Universității din Napoli. Au condus prin Elveția sub o ninsoare abundentă, iar în cele din urmă s-au urcat într-un tren care a traversat tunelul lung de 17 kilometri care face legătura cu Italia, unde, fascinați de briza îmbietoare și de păsările cântătoare, s-au bucurat de primul lor espresso în Domodossola. Keys a scris mai târziu despre acea zi: „Am simțit căldură pretutindeni, nu doar căldura soarelui puternic, ci și căldura oamenilor, un sentiment cu care mai târziu

Scanned with OKEN Scanner

aveam să ne întâlnim în toată zona mediteraneeană, zona aceea minunată, care se întinde de la Strâmtoarea Gibraltar până unde se termină Europa“[4].

În Napoli, Keys a măsurat nivelul de colesterol din sângele pompierilor și al altor angajați publici. A descoperit că valorile erau mult mai mici decât cele ale oamenilor de afaceri din Minnesota. Așa cum îi spusese colegul său italian, cazurile de boli cardiace erau rare în spitalele publice, ceva neobișnuit. De fapt, sudul Italiei avea cel mai mare număr de centenari din lume.

În timpul vizitei sale, Keys a încercat cele mai simple preparate ale napolitanilor obișnuiți: supă *minestrone* făcută în casă, o varietate infinită de paste proaspete servite cu sos de roșii (și ocazional cu puțin brânză prezărată sau bucățele de carne), preparate cu fasole roșie, pâine goală mereu „scoasă de câteva ore din cuptor“[5], cantități uriașe de legume proaspete și porții mici de pește sau alte tipuri de carne servite probabil o dată sau de două ori pe săptămână. Desertul era mereu un fruct proaspăt — alte dulciuri erau rezervate ocaziilor speciale. În comparație cu americanii, dieta italienilor conținea cantități minime de carne, lactate și ouă. Carnea pe care o consumau, a observat Keys, era complet diferită de cea a americanilor. Carnea de cod era populară, iar localnicii se uitau sceptici la orice tip de pește care nu era proaspăt. Găinile erau bătrâne și slabe, pielea lor galbenă conținea caroten de la hrana naturală. În loc de fripturi mari și grase ca în Minnesota, carnea era mai slabă — era preferată carnea de vițel celei de animale mai bătrâne. Feliile de bacon gras erau înlocuite de prosciutto, o carne tăiată subțire, crudă și afumată, cea mai apreciată șuncă din țară.

Keys a găsit și niște excepții pentru observațiile sale. De exemplu, bărbații bogați care făceau parte din

Scanned with OKEN Scanner

clubul Rotary din Napoli — spre deosebire de pompieri, funcționari, lucrătorii din port și din industria oțelului — consumau cantități mai mari de carne și lactate. Nivelurile lor de colesterol erau mai apropiate de cele ale oamenilor de afaceri din Minnesota, decât de cele ale celorlalți napolitani. Mureau de boli cardiovasculare în clinici private. Keys era invitat din când în când de acești bărbați bogați cu ocazia unor cine formale. Stând rezemat de un pervaz, în clădirea Universității din Napoli, un edificiu din secolul al XIX-lea cu o curte interioară, palmieri și grădini cu sculpturi, își făcea planuri pentru un studiu* mare și ambițios, primul de felul său, pentru a-și testa supoziția că exista o legătură complicată între dietă și boală.

Studiul devenit faimos al lui Keys — *Seven Countries Study* — a fost lansat în 1958, la doar un an după ce autorii studiului Framingham își anunțaseră primele descoperiri majore legate de factorii de risc ai bolilor cardiace. La fel ca studiul Framingham, *Seven Countries Study* este un studiu observațional. Keys și-a propus să documenteze dietele femeilor și bărbaților sănătoși din întreaga lume și să adune informații suplimentare, precum tensiunea arterială și nivelul de colesterol. Apoi avea să monitorizeze subiecții timp de mai mulți ani, pentru a determina frecvența bolilor cardiace — și a decesului — în cazul fiecărui grup și de a afla dacă o anumită dietă (sau orice altă măsurătoare de bază) era corelată cu un risc crescut de boli cardiace.

---

* Întreaga perioadă dintre 1952 și 1956, în care Keys și Margaret au călătorit extrem de mult (de obicei, însoțiți de cardiologul Paul Dudley White din Boston), a contribuit la planificarea studiului respectiv[6] — *Seven Countries Study*. Inițial, au desfășurat studii-pilot în Madrid, Sardinia, Africa de Sud, Finlanda și Japonia, care ulterior l-au convins pe Keys să realizeze comparațiile sistematice convenționale ce au stat la baza *Seven Countries Study*.

Scanned with OKEN Scanner

Într-o epocă înainte de apariția zborurilor comerciale, a calculatoarelor și a internetului, Keys a adunat o echipă de colaboratori din toată lumea, un grup de oameni de știință care erau sceptici față de reușita studiului, o dovadă a abilităților politice și de comunicare ale lui Keys. A recrutat aproximativ 12 000 de bărbați de vârstă mijlocie din Statele Unite, Italia, Grecia, Finlanda, Țările de Jos, Japonia și Iugoslavia. Toți subiecții proveneau din mediul rural sau din comunități mici. Faptul că se concentra asupra zonelor rurale era dictat nu doar de diferențele dintre aceste țări, ci și de implicațiile logistice și financiare. Keys a reușit să obțină susținere în zonele în care stabilise contacte. A căutat țări care puteau să-i ofere fondurile și infrastructura necesare pentru realizarea studiului, cu o cooperare corespunzătoare între instituții și autorități, care să-i ofere acces la sisteme medicale bine organizate și date relevante din recensăminte. Fusese precaut în privința anumitor zone care fuseseră ocupate până recent de naziști, din moment ce, așa cum avea să sublinieze mai târziu într-o lucrare, „influența prelungită a războiului și efectele sale asupra dietei multor țări nu pot fi ignorate“[7]. Unele țări precum Franța, Suedia și Spania au refuzat să participe din cauza lipsei de interes, a finanțării sau din ambele cauze. Cea mai „pură“ versiune a dietei mediteraneene pe care a găsit-o Keys a fost cea din Portugalia. Dar dictatorul Portugaliei nu a vrut ca numele țării sale să fie asociat cu ceea ce începuse să fie numită „dieta săracilor“.

Una dintre cerințele laboratorului lui Keys a fost că datele trebuiau să fie „de cel mai înalt calibru, valide, solide și cele mai relevante pentru scopul științific“[8]. Frustrat din cauză că țările participante aveau tendința de a descrie aceleași boli în diferite moduri, a dezvoltat

Scanned with OKEN Scanner

un cod standard pentru clasificarea diagnosticelor în cadrul *Seven Countries Study* și a insistat ca toate electrocardiogramele să fie trimise la Universitatea din Minnesota pentru interpretare. S-a confruntat cu mari dificultăți, chiar și după standardele moderne, ca să confirme autenticitatea datelor legate de dietă. Studiile nutriționale se bazează, de obicei, pe amintirile participanților legate de alimentele consumate. Pe lângă aceasta, Keys a avut medici nutriționiști care să măsoare cantitățile de alimente și de lichide ingerate de subiecții de control din fiecare grup și să trimită mostre din aceste alimente, congelate, la Universitatea din Minnesota pentru analiza chimică.

În timpul călătoriilor sale, Keys a luat notițe cu conștiinciozitate.* În Japonia, la fel ca în Italia, bolile cardiace erau rare. Noboru Kimura, un tânăr cardiolog japonez care lucrase în laboratorul lui Keys, a colectat date provenind de la 10 000 de autopsii de la Facultatea de Medicină din cadrul Universității din Fukuoka și a demonstrat că inimile și arterele locuitorilor din țara sa se aflau într-o formă mult mai bună decât ceea ce era obișnuit să vadă Keys în America. Însă imigranții japonezi din California nu erau diferiți de rezidenții nativi din Minnesota. În bucătăria japoneză

* Colectarea de date pentru *Seven Countries Study*, care a avut loc în cadrul unor studii sistematice desfășurate la momentul lansării, după cinci ani și după zece ani, continuă și în prezent în cadrul unor studii adiționale, pe o perioadă de cincizeci de ani. Ancel Keys a explicat, aproape de finalul lungii sale cariere, modul în care a fost gândit studiul, în care s-a desfășurat și ce a descoperit, discutând și interpretând importanța acestor lucruri.[9] „Epidemiologii și istoricii deopotrivă", scrie Henry Blackburn, „țin cont de articolul din 1986 semnat de Keys și colaboratorii săi datorită accesibilității, conținutului clar și a concluziilor cumulative, dar și a influenței pe care *Seven Countries Study* a avut-o asupra epidemiologiei și sănătății publice".[10]

Scanned with OKEN Scanner

erau esențiale legumele, orezul, peștele și preparatele din soia. Dar, mai ales, Japonia avea cel mai mare consum de sare per locuitor, iar incidența hipertensiunii și a accidentelor vasculare era uriașă. Cea mai mare cantitate de sare consumată provenea din preparate, dar și din sosul de soia, pe care familiile îl cumpărau în recipiente de aproximativ un litru. Amintindu-și că șobolanii care consumau cantități mari de sare erau predispuși să facă hipertensiune arterială, Keys a recomandat să nu se consume o cantitate mare de sare.

În Finlanda, Keys s-a bucurat de saună împreună cu tăietorii de lemne din Karelia. Acești bărbați erau slabi, puternici și în plină formă, spre deosebire de oamenii de afaceri din Minnesota. Dar, în ciuda formei lor fizice de invidiat, aveau cea mai mare incidență a bolilor cardiovasculare și cea mai mică speranță de viață din toată Europa. Keys i-a văzut cum devorau felii de brânză de dimensiunea celor de pâine, pe care le ungeau cu un strat gros de unt, după care beau bere. Spre finalul șederii sale, începuse să tânjească după salate, legume și fructe.

Keys a observat că preferințele pentru grăsimi din Finlanda, Țările de Jos și America contrastau foarte mult cu cele din Italia și Grecia. „Grăsimile din zonă", scria Keys despre zona mediteraneeană, „provin din măsline. Untul era ceva aproape necunoscut, laptele era ceva care se găsea într-o cutie mică și folosit rar la gătit. Uleiul de măsline era singura grăsime folosită pentru gătit".[11] Pe insula Creta, cultura măslinilor avea o istorie de 4 000 de ani. În urma excavațiilor arheologice, s-au descoperit vase uriașe de pe vremea civilizației minoice, cu diametre de până la 1,2 metri și adânci de până la 1,8 metri, folosite pentru depozitarea uleiului de măsline. Prima presare a măslinelor, în

Scanned with OKEN Scanner

urma căreia se obține uleiul de măsline „virgin“, avea loc la scurt timp după culegerea măslinelor. Uleiul se păstra timp de ani în vase sigilate, protejate de lumină și căldură, și era folosit adeseori în stare pură, pentru a-i păstra gustul fin. O parte din măsline ajungeau pe masa din bucătărie. Adulții consumau aproximativ șase măsline mici pe zi, cu tot cu cele folosite pentru gătit. În cele mai multe părți ale Mediteranei, 15–20% din aportul caloric zilnic al unei persoane provenea din măsline și ulei de măsline.

Însă cretanii urmau ceea ce Keys știa că era o dietă „bogată în grăsimi“, pentru că aproximativ o treime din caloriile consumate proveneau în general din uleiul de măsline. Dar, ca vecinii lor italieni, rareori dezvoltau boli cardiace. „Deosebirea importantă a dietei americane față de cea mediteraneeană“, s-a gândit Keys, „constă în cantități mari de grăsimi care nu sunt sesizabile, de tipul celor saturate din carne, lapte și alte produse lactate“.[12] Grăsimile saturate includ grăsimi solide de origine animală, precum untura, seul și untul. Lanțurile de acizi grași din grăsimile saturate au în general legături simple de carbon și sunt „saturate“ cu hidrogen. Multe uleiuri vegetale, precum uleiul de măsline, sunt mono- sau polinesaturate, ceea ce înseamnă că le lipsesc unul sau mai mulți atomi de hidrogen din structură (însă uleiul de cocos și uleiul de palmier conțin grăsimi saturate).

Odată ce au apărut rezultatele studiilor adiționale desfășurate după primii cinci ani, apoi după primii zece ani din cadrul *Seven Countries Study*, acestea au arătat, fiind în concordanță cu descoperirile făcute de alte studii, că vârsta, nivelul de colesterol, tensiunea arterială a unei persoane și faptul dacă era sau nu fumătoare erau corelate cu riscul de a dezvolta boli

Scanned with OKEN Scanner

cardiovasculare.[13] Dar a fost primul care a descoperit, la o scară largă, că și dieta era asociată cu acest risc. Experiențele sale culinare, care îi stimulaseră toate simțurile, au fost transpuse în grafice negru pe alb care urmăreau un singur element din dietă, grăsimile saturate, ale căror valori creșteau odată cu colesterolul din sânge și cu riscul de boli cardiovasculare. Dieta reprezenta motivul pentru care bărbații americani aveau un risc de două ori mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare decât italienii și de patru ori mai mare decât grecii, japonezii și iugoslavii. El a subliniat faptul că *tipul* de grăsimi consumate era factorul-cheie, și mai puțin procentul de grăsimi consumate în total. Americanii trebuiau să consume mai puține alimente din carne și lactate, care aveau un conținut ridicat de grăsimi saturate, și mai multe alimente din plante, precum și grăsimi nesaturate, care se găseau în măsline, nuci, semințe și avocado.

Keys a observat că grăsimile saturate păreau să crească nivelul de colesterol din circulație mult mai mult decât colesterolul din alimente. În Cagliari, pe insula italiană a Sardiniei, multe familii creșteau găini și consumau ouă, una dintre cele mai bogate surse de colesterol din dietă, „o substanță importantă și extraordinară, pe lângă tendința ei nefericită de a se depozita în pereții arterelor“[14], a scris Keys. Colesterolul este necesar pentru supraviețuire și este important mai ales pentru creier și neuroni. Corpul produce tot ce are nevoie, chiar dacă din dieta noastră lipsesc complet alimentele bogate în colesterol: aproape orice țesut din corpul uman poate să producă colesterol. Keys a descoperit că persoanele care consumau un ou pe zi nu aveau colesterolul mult mai mare decât cei care consumau un ou pe săptămână sau două. A scris mai târziu

Scanned with OKEN Scanner

într-un articol că, „în scopul controlării nivelului seric, colesterolul din dietă nu trebuie să fie complet ignorat, dar nu ajută prea mult să i se acorde atenție doar acestui factor“[15]. Dieta mediteraneeană avea, în general, un conținut scăzut de colesterol și de grăsimi saturate, care aveau tendința de a apărea împreună în aceleași alimente.

Ca orice alt studiu științific, *Seven Countries Study* a avut limitări[16], precum cele impuse de designul studiului. De exemplu, intenția studiului era să analizeze legăturile dintre dietă și boli în cazul unei arii largi de obiceiuri alimentare, și nu al unor cohorte alese la întâmplare. Iar proiectarea rezultatelor asupra populațiilor din afara studiului, în timp și spațiu, nu era un lucru ușor. Dietele de la jumătatea secolului XX, specifice tuturor cohortelor, de exemplu, încă nu includeau cantitățile uriașe de alimente ultraprocesate care sunt populare în toată lumea în ziua de azi.

Dar *Seven Countries Study* a dezvoltat instrumente importante pentru standardizarea cercetărilor din domeniul nutriției. Colegii lui Keys continuă să raporteze date de la subiecții lor, pentru studiile de monitorizare care durează de mai bine de 50 de ani. Când a fost interpretat în contextul spectrului larg de studii din domeniul nutriției realizate până în prezent — studii observaționale realizate la scară largă, studii intervenționale controlate și randomizate — și al datelor tot mai numeroase legate de corelațiile dintre alimente, agenți patogeni și inflamație, *Seven Countries Study* a atras atenția în mod justificat asupra dietelor cu un surplus de grăsimi saturate. Așa cum știm azi, acest tip de grăsimi este corelat nu numai cu un nivel mare de colesterol în sânge, ci și cu inflamația, iar ambele pot declanșa boli cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Dovezile apărute, printre care experimente în plăci Petri și pe animale, intervenții și observații referitoare la oameni, arată modul în care tipul de grăsimi poate să dicteze comportamentul macrofagelor și al altor celule ale sistemului imunitar.[17] Grăsimile saturate activează NF-kB[18], stimulând molecule inflamatorii precum IL-6, PCR și TNF-α. Determină macrofagele să declanșeze inflamație și leziuni[19], stimulându-le să asambleze inflamazomul NLRP3, care produce zeci de molecule proinflamatorii, printre care citokina IL-1β. Această citokină fusese luată de multă vreme în vizorul oamenilor de știință care se concentrau asupra afecțiunilor inflamatorii cronice, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, cancerul, bolile neurodegenerative și artrita. Dietele bogate în acid palmitic — cel mai obișnuit exemplu de grăsime saturată care se găsește în alimente precum unt, brânză, lapte, carne și ulei de palmier — cresc nivelul citokinei IL-1β la oameni. Sunt probabilități mai mari ca grăsimile saturate, în comparație cu cele nesaturate, să ajungă în țesutul adipos, unde determină creșterea numărului de macrofage și a potențialului inflamator al țesutului adipos. De asemenea, modifică HDL, colesterolul „bun", antiinflamator, care își pierde funcția și devine inflamator.[20]

Grăsimile sunt în general digerate și asimilate în intestinul subțire, dar o parte ajung și în colon, unde sunt descompuse de bacteriile intestinale. Un exces de grăsimi saturate scade diversitatea bacteriană și alimentează dezvoltarea bacteriilor proinflamatorii[21] — precum unele specii asociate cu bolile inflamatorii intestinale — și a metaboliților acestora. Bacteriile pline de grăsimi saturate se atașează de mucoasa intestinală și produc endotoxine puternice, precum lipopolizaharidele, care sunt eliberate în sânge și simulează

Scanned with OKEN Scanner

o infecție bacteriană de intensitate scăzută, ceea ce duce la apariția inflamației ascunse și a intestinului permeabil. Cu ajutorul grăsimilor saturate, lipopolizaharidele traversează mai ușor bariera intestinală și trec în fluxul sangvin.

Este dificil de acceptat gândul că grăsimile saturate au contribuit profund la evoluția omenirii, dar, cu toate acestea, tind să irite sistemul imunitar atunci când sunt în exces. La urma urmei, grăsimile saturate se găsesc în cantități mici și în alte numeroase alimente, precum măsline, nuci, semințe și avocado. Nu toate grăsimile saturate sunt la fel și ele pot avea o capacitate inflamatorie diferită. De exemplu, tipul de grăsime saturată care predomină în cazul ciocolatei negre este mai puțin dăunător decât cel dintr-o friptură.[22] Inflamația este influențată de cantitatea de grăsimi saturate consumate, dar și de contextul în care acestea sunt consumate, nu doar de dietă la modul general, ci și de particularitățile fiecărui aliment în parte. În cazul majorității produselor vegetale, grăsimile saturate sunt depășite cantitativ de cele nesaturate, de fibre, vitamine, minerale și nutrienți benefici, precum polifenolii. În cazul laptelui matern, grăsimile saturate conferă energie ușor asimilabilă pentru bebeluși și circulă împreună cu rezolvinele. Însă în cazul majorității produselor moderne, de origine animală, ele se asociază adeseori cu moleculele proinflamatorii.

***

Nu toate tipurile de grăsime afectează sistemul imunitar — și astfel sănătatea — în același mod. La câteva decenii după ce Keys a inițiat *Seven Countries Study*, un alt om de știință a contribuit la confirmarea

Scanned with OKEN Scanner

acestei idei.[23] De mic, Walter Willet descoperise că avea o pasiune pentru a aduna tot felul de lucruri verzi, aducând acasă panglici verzi cu semnul trifoiului de la filiala locală a organizației 4-H din Hart, Michigan. La vârsta de 13 ani, și-a pierdut tatăl — care îl încurajase mereu să-și dorească reușite academice — din cauza unei tumori cerebrale. Câțiva ani mai târziu, când Willett s-a înscris la Michigan State University, și-a plătit mare parte din taxele de școlarizare lucrând la ferma unui vecin, unde se ocupa de cultivarea porumbului, a roșiilor și a altor legume. Willett avea să devină unul dintre cei mai stimați nutriționiști din lume, cu diplome în medicină și epidemiologie, alăturându-se, în cele din urmă, Departamentului de Nutriție al Facultății de Sănătate Publică din cadrul Universității Harvard.

În 1980, Willett a început să colecteze[24] date despre obiceiurile alimentare ale circa 100 000 de asistente care participau la *Nurses Health Study*, inițiind unul dintre cele mai mari studii epidemiologice din istoria nutriției[25], pe care l-a completat prin două studii adiționale, *Nurses Health Study II* și *III*. Cercetările sale au cuprins mii de articole care au elucidat influența generală a dietei asupra diferitelor boli. A prezentat efectele nuanțate ale grăsimilor și carbohidraților, subliniind că sursele acestor macronutrienți erau importante, atrăgându-și critici din partea nutriționiștilor consacrați. În același timp, mesajul de a sta departe de grăsimile saturate se transformase în mantra de a evita *toate* tipurile de grăsimi. Iar oamenii au înlocuit produsele de origine animală bogate în grăsimi saturate cu carbohidrați și zaharuri rafinate. Rezultatele obținute de Willett au demonstrat că aceasta era o mișcare nesănătoasă și neconvențională. Mai important,

Scanned with OKEN Scanner

rezultatele sale susțineau observațiile revoluționare ale lui Keys, demonstrând că grăsimile mononesaturate și polinesaturate — care se găsesc, în general, în alimente de origine vegetală precum măslinele, nucile, semințele și avocadoul — puteau să prevină ceea ce recunoaștem astăzi drept boli inflamatorii cronice, printre care se află și principalele cauze de deces, respectiv bolile cardiovasculare și cancerul.

Din multitudinea de uleiuri vegetale, uleiul de măsline — principala sursă de grăsimi în dieta mediteraneeană clasică, alături de măslinele consumate întregi — a atras cea mai multă atenție în literatura medicală[26]. Când acesta înlocuiește grăsimile saturate din produsele de origine animală, poate preveni bolile cardiace prin reducerea nivelului LDL și a inflamației deopotrivă. Uleiul de măsline este compus, în mare parte, din grăsimi mononesaturate și conține polifenoli antiinflamatori precum oleocantal. La fel ca medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, oleocantalul inhibă enzimele din clasa ciclooxigenazelor.

Willett prefera grăsimile provenite de la diferite nuci și alune, pe care și le punea în caserola pentru prânz — împreună cu salată și fructe — în timpul călătoriilor sale frecvente. Nucile sunt bogate în grăsimi nesaturate. Studiile nutriționale — printre care studii observaționale și studii randomizate controlate — au arătat că acestea conferă protecție împotriva multor boli inflamatorii cronice[27] precum bolile cardiovasculare, accidentele vasculare cerebrale, cancerul și diabetul zaharat, dar și împotriva decesului prematur din orice cauză. Reduc nivelul de colesterol și inflamația[28], mai ales când înlocuiesc carnea, lactatele, ouăle și carbohidrații rafinați, dar și concentrațiile biomarkerilor de inflamație precum PCR, IL-6 și TNF-α.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt bogate în fibre, polifenoli, vitamine și minerale. Consumarea unei mici cantități de nuci în fiecare zi poate să reducă riscul de boli inflamatorii cronice și să prelungească viața.

În Boston, în anii 1990, medicul Charles Serhan a descoperit o legătură neașteptată între anumite grăsimi nesaturate și rezolvine. Începuse să identifice rezolvinele la șoarecii săi de laborator și s-a întrebat cum putea organismul să producă aceste substanțe prețioase. Spre surprinderea lui, materialul brut pe care șoarecii săi îl foloseau pentru a produce rezolvine și alți mediatori prorezoluție provenea dintr-un tip special de grăsimi polinesaturate, numite omega-3. Hrana care le era administrată șoarecilor, niște granule maronii care semănau cu excrementele, era îmbogățită cu omega-3.

Omega-3 sunt acizi grași esențiali. Sunt necesari organismului, dar, spre deosebire de colesterol, care este produs endogen, aceștia sunt obținuți doar din dietă. Provin din plante care produc omega-3 în timpul fotosintezei. Se distribuie în membranele celulare ale cloroplastelor și contribuie la absorbția luminii. Se găsesc din abundență în multe alimente vegetale, precum legumele cu frunze verzi închise la culoare (în special tipurile sălbatice), alune de pădure, semințe de in, semințe de cânepă și semințe de chia. Un conținut ridicat de omega-3 conțin și algele marine, răspândindu-se în întregul lanț trofic acvatic, acumulându-se în moluște precum scoicile sau în pești cum sunt sardinele și somonul. Tot mai multe articole științifice subliniază importanța acizilor grași omega-3 într-o varietate de boli inflamatorii cronice.

Creierul uman, unul dintre organele cu cea mai mare concentrație de grăsimi din organism, tânjește

Scanned with OKEN Scanner

după omega-3. Unii oamenii de știință susțin că un deficit de omega-3 poate contribui la dezvoltarea unor afecțiuni[29] precum autismul sau tulburarea cu deficit de atenție. Omega-3 poate contribui la prevenirea trombozelor prin păstrarea unei vâscozități reduse a sângelui. S-a demonstrat că în cazul pacienților cu ateroscleroză previne[30] atacurile de cord, accidentele vasculare și chiar decesul. Reduce plăcile ateromatoase[31], așa cum au demonstrat studiile imagistice, și contribuie la stabilizarea acestora, reducând riscul de perforare a plăcilor. Studiile populaționale indică faptul că o concentrație ridicată de omega-3 în dietă este corelată cu un risc scăzut de deces din orice cauză.

Omega-3 produce efecte puternice asupra sistemului imunitar.[32] Inhibă genele reglatoare cu activitate proinflamatorie precum NF-kB și activează, în schimb, genele reglatoare cu activitate antiinflamatorie, contribuind la prevenirea migrării macrofagelor în țesutul adipos, la animale și oameni deopotrivă, reducând inflamația pe care o declanșează. Omega-3 scade numărul de citokine proinflamatorii și nivelul unor biomarkeri sangvini precum PCR, IL-6 și TNF-α. Produșii săi secundari reduc inflamația și determină rezoluția acesteia. De exemplu, acidul docosahexaeonic și acidul eicosapentaeonic, doi acizi grași din clasa omega-3, sunt esențiali pentru producerea rezolvinelor și a altor mediatori prorezoluție.

De-a lungul anilor, acizii grași de tipul omega-3 au fost eliminați din alimentație. Din moment ce râncezesc mai repede decât alte tipuri de grăsimi, agricultorii aleg, de obicei, culturi cu o cantitate mai mică de omega-3. Industria alimentară înlocuiește omega-3 cu un alt acid gras polinesaturat esențial, însă mai stabil, cunoscut ca omega-6. În general, acizii grași omega-3

Scanned with OKEN Scanner

contribuie la formarea celor mai puternici compuși antiinflamatori, în timp ce cei de tip omega-6 au tendința de a produce compuși proinflamatori și contribuie la formarea trombilor. Dar, în ciuda dihotomiei nominale, ambele tipuri de acizi grași au roluri importante în organism, iar pe multe dintre acestea oamenii de știință încă se străduiesc să le înțeleagă. De fapt, uneori și acizii grași de tipul omega-6 urmează căile metabolice antiinflamatorii. Nucile și semințele conțin cantități variate de omega-3 și omega-6, care se combină sinergic pentru a asigura sănătatea organismului.

Adevărata dilemă este legată de echilibrul dintre omega-3 și omega-6 în organism. Întrucât concurează pentru aceleași enzime și același loc în membranele celulare, intră într-un joc cu sumă zero: o cantitate excesivă de omega-6 reduce capacitatea corpului de a procesa omega-3 și produce din abundență compuși care controlează inflamația și duc la rezoluția acesteia. Spre deosebire de uleiul de măsline, uleiurile vegetale — dar nu toate — sunt extrem de bogate în omega-6. Metodele folosite pentru extracția uleiurilor vegetale pot concentra acizii grași de tip omega-6, care au devenit componenți centrali ai alimentelor procesate și ai industriei restaurantelor; în afară de zahăr, sunt cea mai ieftină sursă de calorii. Strămoșii noștri consumau de aproximativ patru ori mai mult omega-6 decât omega-3, dar dietele moderne conțin de 15–20 de ori mai mult omega-6, ceea ce duce la o deficiență uriașă de omega-3. În general, înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi nesaturate este o alegere sănătoasă, dar dezechilibrele nutriționale pot declanșa inflamație.

Consumul echilibrat de grăsimi nesaturate poate avea un impact pozitiv asupra celulelor sistemului imunitar. Grăsimile nesaturate, în special omega-3,

Scanned with OKEN Scanner

stimulează capacitatea latentă, extraordinară a macrofagelor de a interveni în repararea țesuturilor și în rezoluția inflamației. Când acizii grași de tipul omega-3 influențează macrofagele, se produc efecte antiinflamatorii, printre care o scădere a numărului de citokine proinflamatorii ca IL-1β, IL-6 și TNF-α și o creștere a numărului de citokine antiinflamatorii ca IL-10. Grăsimile nesaturate, mai ales cele din alimente vegetale neprocesate, crude, precum nuci, semințe și avocado, acționează ca *prebiotice* sau alimente care asigură sănătatea organismului prin hrănirea bacteriilor intestinale. Aceste grăsimi stimulează speciile bacteriene antiinflamatorii și activitatea antiinflamatorie. În special acizii grași de tipul omega-3 alimentează diversitatea bacteriană[33] și încurajează dezvoltarea bacteriilor care produc acizi grași cu lanț scurt, metaboliți de pe urma cărora sănătatea are de beneficiat în multe moduri. Ei pot chiar să contribuie la contracararea efectelor dăunătoare ale grăsimilor saturate asupra bacteriilor intestinale.

***

Cu mult înainte de studiul lui Keys, *Seven Countries Study*, un nou proces chimic folosit pentru fabricarea uleiurilor vegetale a contribuit la reducerea cantității de omega-3 din alimente și a dat naștere posibil celui mai periculos tip de grăsime până la acel moment. La începutul anilor 1900, oamenii prăjeau hălci de carne în grăsime animală solidă, de obicei untură de porc. De asemenea, foloseau la gătit unt moale sau seu de oaie și vită. Uleiurile vegetale, considerate necomestibile, nu aveau niciun rol în bucătărie. Dar, când chimistul german Wilhelm Normann a reușit să facă astfel

Scanned with OKEN Scanner

încât uleiurile vegetale să simuleze grăsimile solide, prin adăugarea de hidrogen (procesul numit hidrogenare), antreprenorii americani William Procter și James Gamble au profitat de ocazie. Uleiul hidrogenat din semințe de bumbac — reziduuri ale producției de bumbac — arăta și se putea folosi precum untura, dar era extrem de ieftin, aproape gratis. Crisco, prima grăsime pentru gătit obținută complet din ulei vegetal, a fost lansată în 1911. Numele său, menit să evoce prospețime și puritate, este un acronim al sintagmei „ulei cristalizat din semințe de bumbac“[34]. Crisco nu avea un miros sau un gust specific. Era modest, la fel ca indivizii pentru care fusese creat.

După lansarea cărții *The Jungle* a lui Upton Sinclair din 1906, care cumva a redus apetitul americanilor pentru carne, Crisco a fost prezentat ca o alternativă „pură“ la grăsimile de origine animală. Sinclair, care se născuse într-o familie cu tradiție din Virginia, care își pierduse statutul în urma Războiului Civil American, era „un aristocrat ruinat din sud, cu un șarm copilăresc“[35]. Era îngrozit de condițiile oribile asigurate animalelor, dar și oamenilor care lucrau în abatoare. În districtele cu producție mare de carne, țarcurile pline de balegă în care stăteau înghesuite bovinele miroseau a ouă stricate și a carne putrezită, mirosuri care se amestecau cu aromele de carne de vită și cartofi din bucătăriile hotelurilor din apropiere.

Sinclair a descris imigranții — bărbați, femei și copii — care locuiau înghesuiți în locuințe sociale din apropierea gropilor de gunoi ale orașului și care făceau munci periculoase în încăperi întunecate și aglomerate. Lucrau pe liniile de producție și erau numiți „bande de asasini“, „bătăuși“, „spintecători“, „cei care rupeau picioarele“ și „curățători de mațe“.[36] Bovinele

Scanned with OKEN Scanner

cu abcese și bolnave de tuberculoză erau trimise și ele pe liniile de sacrificare.[37] Șobolani macerați infestau șunca și cârnații stricați, iar „în cârnați intrau lucruri față de care, prin comparație, un șobolan otrăvit era o delicatesă"[38]. Resturile precum organele, oasele și grăsimea erau transformate în untură și îngrășământ. O conservă de carne de pui putea să conțină grăsime de porc și resturi de vită. Lucrătorii își pierdeau în mod frecvent părți din corp — sau chiar viețile. Sinclair a vorbit despre bărbații care căzuseră în cazanele încinse pentru untură, „nebăgați în seamă zile întregi, până când doar oasele lor au mai văzut lumina zilei; transformați în untură pură de Durham"[39].

„Mi se părea că mă confruntam cu o adevărată fortăreață a opresiunii"[40], a scris Sinclair despre industria cărnii, una dintre afacerile cele mai puternice și mai pline de succes din Statele Unite. „Cum să treci de acei pereți sau cum să-i dărâmi — aceasta era o chestiune militară." Cartea de ficțiune realistă a lui Sinclair a contrariat întreaga țară. Scriitorul Jack London a numit *The Jungle* drept *Coliba unchiului Tom* a sclaviei salariale, subliniind: „Este realistă și tulburătoare. Descrie brutalitatea vieții. Este scrisă cu sudoare și transpirație, cu gemete și lacrimi"[41]. Controversa legată de *The Jungle* l-a determinat pe președintele american de la acea vreme, Theodore Roosevelt, să semneze Legea pentru puritatea alimentelor și a medicamentelor, prin care era interzisă etichetarea înșelătoare a alimentelor și a medicamentelor, determinând înființarea Administrației pentru Siguranța Alimentară și a Medicamentelor (Food and Drug Administration — FDA).

Între timp, prin intermediul uneia dintre cele mai strălucitoare campanii de marketing din secolul care

Scanned with OKEN Scanner

abia se afla la început, o capodoperă în arta subtilă a persuasiunii, Procter și Gamble i-a convins pe americani să înceapă să folosească la gătit grăsimea lor vegetală, realizată în laborator, și să înlocuiască astfel grăsimile de origine animală obișnuite, precum untul și untura. Acest produs ușor, de culoarea perlei, era vândut în conserve mici cu etichetă albă, evidențiind calitatea sa impecabilă.

Reclamele vesele au adus un val de progresism într-o țară care tânjea după un secol mai sănătos și mai stilat. Timp de decenii, America s-a îndepărtat de ferme și a acordat atenție doar oamenilor de știință, care lucrau în laboratoare. Savanții în halate puteau să rezolve cu siguranță orice problemă. Așa cum scrie și istoricul Susan Strasser, americanii foloseau lucruri ciudate, precum pasta de dinți și fulgii de porumb. În acest context, Crisco a fost prezentat ca un „artefact al unei culturi în devenire“[42]. În 1916, la doar câțiva ani după lansare, vânzările anuale de Crisco ajunseseră la 60 de milioane de lire. Prăjituri, torturi și pâini pufoase, umflate cu uleiuri vegetale solide și unsuroase, se aflau pe mesele copiilor și adulților din America.

Compania Procter și Gamble oferea gratuit o carte de gătit numită *The Story of Crisco*, care conținea 615 rețete realizate cu Crisco. Cartea reflecta preferințele culinare ale vremii și includea rețete pentru omletă cu rinichi, creier gătit la cuptor, ciorbă de burtă, salată cu creier de vițel, inimă umplută, limbă de vită înăbușită, pancreas prăjit și momițe. Susținea că „America a fost considerată o țară de dispeptici. Dar s-a transformat într-o țară în care oamenii mănâncă sănătos și prin urmare sunt mai fericiți. Toți factorii responsabili pentru această îmbunătățire a alimentației la nivel național trebuie să primească recunoașterea care li se cuvine“[43].

Scanned with OKEN Scanner

Și alte companii au urmat exemplul. Uleiurile vegetale parțial hidrogenate au continuat să deturneze comerțul alimentar, determinând eliminarea unturii din bucătăriile americane. Multe tipuri de margarină și uleiuri vegetale erau obținute prin hidrogenare parțială. Iar raționalizarea untului după cel de-Al Doilea Război Mondial a alimentat această tranziție. Curând, aceste uleiuri erau promovate ca alimente sănătoase și au devenit unele dintre cele mai importante ingrediente pe care industria alimentară le întâlnise până atunci. Uleiurile parțial hidrogenate erau mult mai ieftine decât, să spunem, uleiul natural de măsline. Puteau să servească drept conservanți, astfel că alimentele ambalate care rezistau mult pe rafturi erau profitabile. Puteau să fie folosite pentru prăjirea mai multor ture de cartofi în friteuzele companiilor fast-food.

Dar la jumătatea secolului XX, pe măsură ce au început să apară tot mai multe studii[44] legate de rolul dietei în afecțiunile cronice precum bolile cardiovasculare, cancerul, obezitatea și diabetul zaharat, oamenii de știință au început să-și dea seama că remodelarea grăsimilor în laborator prin introducerea moleculelor de hidrogen în uleiurile vegetale producea o substanță nouă, numită *grăsime trans*. În plus, hidrogenarea creștea cantitatea de omega-6, eliminând omega-3.

Sistemul imunitar nu tolerează grăsimile trans, care nu sunt depozitate în corp ca grăsimi pur și simplu. În schimb, acestea înlocuiesc acizii grași care se găsesc în mod normal în membranele tuturor celulelor din corp, pătrunzând în fiziologia noastră. Când se întâmplă acest lucru, celulele nu mai funcționează așa cum ar trebui. Produc un surplus de molecule volatile, numite radicali liberi, care lezează celulele sănătoase. Radicalii liberi sunt necesari pentru susținerea vieții.

Scanned with OKEN Scanner

De obicei, macrofagele și alte celule imunitare produc radicali liberi care combat agenții patogeni, toxinele și altele. Dar un surplus al acestor molecule duce la stres oxidativ, situație în care corpul nu poate produce suficienți antioxidanți pentru a neutraliza radicalii liberi. Stresul oxidativ, care poate fi determinat de cantitatea sau calitatea necorespunzătoare a caloriilor din alimentație — sau de alți factori de mediu — modifică exprimarea genelor inflamatorii. Stresul oxidativ poate să lezeze în mod ireversibil proteinele, lipidele, materialul genetic și alte substanțe din organismul nostru, stimulând sistemul imunitar și afectând funcțiile celulelor. Inflamația cronică este o cauză și deopotrivă o consecință a stresului oxidativ. De exemplu, LDL devine mai inflamator după ce este oxidat de radicalii liberi în exces, activând macrofagele și declanșând un răspuns imun ostil. Mare parte din colesterolul dintr-o placă ateromatoasă este reprezentat de LDL oxidat.

Numeroase studii au arătat că grăsimile trans sunt asociate cu inflamația de nivel scăzut[45], cu o creștere a concentrațiilor de markeri inflamatori în sânge. Grăsimile trans declanșează NF-kB, principalul activator al genelor și celulelor inflamatorii, prin faptul că provoacă formarea radicalilor liberi sau afectează în mod direct receptorii de pe membranele celulelor responsabile de imunitatea înnăscută. Amplifică inflamația țesutului adipos și a plăcilor ateromatoase, stimulând macrofagele să-și intensifice activitatea. Determină inflamarea endoteliului vascular[46], astfel că se produce mai puțin oxid de azot, gaz esențial în calmarea inflamației și prevenirea trombozelor. Grăsimile trans influențează riscul de boli cardiovasculare, având impact nu doar asupra inflamației, ci și a lipidelor. Determină o creștere semnificativă a concentrației de

Scanned with OKEN Scanner

LDL — mai mult decât o fac grăsimile saturate — și a triglicéridelor, un alt tip de grăsimi corelate cu bolile cardiace. Și, spre deosebire de grăsimile saturate, grăsimile trans reduc concentrația de HDL, colesterolul „bun", care contribuie la prevenirea aterosclerozei.

La finalul secolului trecut, studiile asociaseră deja grăsimile trans cu bolile cardiovasculare, accidentele vasculare, hipertensiunea, obezitatea, diabetul, cancerul, tulburările de creștere, dificultățile de învățare și infertilitatea. Fred Kummerow, profesor de biochimie la Universitatea Illinois din Urbana-Champaign, a atras atenția asupra grăsimilor trans încă din 1957, dar, fiind singurul, a fost ignorat în domeniul său și și-a atras frecvent furia giganților din industrie. A publicat sute de articole despre acest subiect și a continuat să-și exprime îngrijorarea până în ultimele zile ale vieții sale. În 2013, la vârsta de 98 de ani, a dat în judecată FDA și Departamentul Sănătății și Asistenței Medicale din Statele Unite, sperând să-i determine să răspundă la o petiție prin care solicitase interzicerea uleiurilor parțial hidrogenate. În iunie 2015, FDA a anunțat, în cele din urmă, că grăsimile trans nu mai erau „recunoscute ca fiind sigure" (Generally Recognized as Safe — GRAS) pentru consumul alimentar și a solicitat retragerea completă a acestora din industria alimentară. Termenul de GRAS, care a fost introdus în 1958, permite companiilor să-și evalueze propriile substanțe și să le considere ca fiind sigure pentru consum, după care FDA poate analiza această autoevaluare — sau poate alege să nu o facă. GRAS le permite producătorilor să introducă noi aditivi alimentari pe piață fără să informeze FDA. Până în 2018, majoritatea producătorilor de alimente eliminaseră grăsimile trans din produsele lor.

Scanned with OKEN Scanner

Povestea grăsimilor trans este o lecție despre modestie, care ne arată că trebuie să manipulăm alimentele așa cum un chirurg manevrează bisturiul, cu mare grijă și conștienți de mizele care sunt în joc. Grăsimile trans sunt unul dintre primele exemple care ne arată cum alimentele produse de om pot fi respinse de sistemul imunitar al corpului, la fel ca un organ străin. Dar, spre deosebire de inflamația intensă declanșată atunci când un plămân, ficat sau rinichi este puternic respins, care este un fenomen vizibil, identificat prin analize medicale, inflamația declanșată de consumarea constantă a grăsimilor trans și a altor alimente proinflamatorii poate fi insesizabilă, subtilă și se intensifică treptat, dar nu este mai puțin periculoasă.

Dezechilibrele legate de cantitatea și calitatea grăsimilor pot cauza inflamația, dar același lucru se poate întâmpla și cu excesul de zaharuri, carbohidrați rafinați și sare. Cu mult înainte de apariția unor studii sistematice de nutriție precum *Seven Coutries Study* și *Nurses Heath Studies*, un medic din secolul al XIX-lea a recunoscut în mod intuitiv acest lucru, insistând că alimentele consumate de oameni erau esențiale pentru sănătatea acestora. Curând, a venit cu o idee care avea să perturbe în mod radical industria alimentară — și propria sa viață.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

Dulce, sărat, letal

John Harvey Kellogg era cel de-al cincilea fiu al unor pioneri din New England, care își părăsiseră casa părintească din Hadley, Massachusetts, în care locuiseră șase generații, pentru Vestul împădurit.[1] Căutând să scape de o viață apăsătoare într-o fermă cu pământ neroditor, s-au stabilit undeva la granița cu statul Michigan, unde au pus pe picioare o fermă și au muncit în fiecare zi, din zori și până seară, pentru a-și construi o nouă viață. Părinții lui Kellogg erau membri ai Bisericii Adventiste de Ziua a Șaptea din orașul Battle Creek. Cu ajutorul unei sponsorizări oferite de liderii bisericii, Kellogg a urmat cursurile de la Bellevue Hospital Medical School din New York, încheindu-și studiile în 1875, la vârsta de 23 de ani.

Bellevue Hospital Medical School era asociată cu cel mai vechi și mai mare spital public din America. Tinerii medici își doreau să fie lăsați să pătrundă dincolo de

Scanned with OKEN Scanner

porțile de fier și de arcada din cărămizi roșii, în nenumăratele pavilioane care adăposteau laboratoare, secții de urgență, secții de chirurgie, morga și altele. Sperau să învețe din marea varietate de afecțiuni cu care se prezentau pacienții în spitalele publice. Pe vremea lui Kellogg, newyorkezi săraci și suferinzi roiau la porțile spitalului, ocupându-se peste 1 000 de paturi în fiecare noapte. Dar capacitatea personalului medical era redusă, astfel că aproape 15% dintre pacienți mureau în timp ce erau internați. Existau puține tratamente eficiente și erau șanse mari ca intervențiile chirurgicale să determine mai curând decesul pacienților, decât vindecarea acestora. Rareori personalul medical se spăla pe mâini sau își schimba hainele pătate de sânge și de vomă. Infecțiile erau în floare.

Între timp, excesele alimentare defineau viața bună la sfârșitul secolului al XIX-lea, mai ales în deceniile de după Războiul Civil. Americanii făceau abuz de mâncare pentru că mijloacele financiare le permiteau acest lucru. În cazul celor bogați, prânzul consta în preparate din carne la felul principal, cu sos, legume, pâine și unt, brânză, lapte integral și deserturi precum budincă și plăcinte cu fructe. Cina era în mare parte compusă din aceleași feluri, iar toate grăsimile erau considerate delicioase și sănătoase. În zonele împădurite și izolate din Michigan, țăranii se ospătau cu cantități copioase de carne de porc afumată, precum și carne de vită în saramură. De sărbători, se putea servi carne de vițel și de oaie sau limbă de vită, sau animale sălbatice care puteau fi vânate și consumate rapid. Melasa și siropul din trestie-de-zahăr așteptau pregătite să îndulcească gustul. Dar localnicii, chiar și fermierii, se confruntau cu o lipsă de produse proaspete. Disponibilitatea acestora era dictată de bani și de

Scanned with OKEN Scanner

anotimp. Fructele și legumele se conservau — prin sigilare și sterilizare la cald, prin murare sau transformare în dulcețuri. Orice pierdere a aromei în urma acestor încercări timpurii de conservare era atribuită faptului că se foloseau cantități generoase de sare.

Rareori micul-dejun era simplu, iar pregătirea acestuia consuma mult timp. Pe lângă cereale și cartofi, era prezentă carnea afumată, precum șunca sau baconul, prăjită în grăsime. „Mușchiul de vită prăjit", scria Abigail Carroll, expert în istoria alimentară, „era un preparat fără de care micul-dejun al păturii de mijloc din secolul al XIX-lea era considerat incomplet"[2]. Ținând cont de marea cantitate de sare care circula prin corp de la toate aceste alimente, apărea senzația de sete și băutura devenea o necesitate. Barurile care serveau alcool se deschideau dimineața devreme, dar erau disponibile și o mulțime de tipuri de cafea, ceai și cacao cu lapte.

Cea mai întâlnită afecțiune din acele vremuri era dispepsia sau indigestia, un termen folosit pentru orice, de la flatulență și reflux gastroesofagian la diaree, constipație și dureri de stomac. (Astăzi, diagnosticul de dispepsie se pune pe baza unor criterii mai specifice.) În 1858, Walt Whitman a scris că indigestia era „marele dușman al Americii"[3]. Tulburările gastrointestinale erau endemice, fiind discutate la nesfârșit și intens acoperite de ziare și reviste, la fel ca bolile cronice moderne, precum obezitatea, bolile cardiovasculare și cancerul. De fapt, un articol din secolul al XIX-lea, publicat în *New England Journal of Medicine*, includea dispepsia pe lista cauzelor principale de deces[4], alături de bolile infecțioase. Negustorii încercau să vândă noi tonice și poțiuni care să trateze tulburările intestinale. Dar Kellogg credea că răspunsul nu putea fi găsit într-o

Scanned with OKEN Scanner

sticluță. El avea să le spună oamenilor nerăbdători din public: „Când eram mic, nu știam nimic despre dietă... Nu credeam că există ceva mai delicios decât coada de vită, care devenea aurie în cuptor“[5].

Când Kellogg s-a întors în Michigan ca proaspăt chirurg cu o diplomă prestigioasă, sponsorii săi i-au propus să preia postul de director medical al Institutului pentru Reformă în Sănătate din Vest. I-au promis că va avea mână liberă să conducă institutul pe baza ultimelor descoperiri științifice, fără intervenția bisericii adventiste. Kellogg a acceptat, dar ideile sale erau mărețe. Afectat de o moștenire culinară care avea să fie descrisă de generațiile viitoare drept „epoca marilor dureri de stomac ale americanilor“, credea că publicul avea nevoie să fie educat în privința modului de a trăi sănătos și natural. Îmbinând convingerile religioase adventiste și formarea sa medicală și științifică, a redenumit institutul Sanatoriul din Battle Creek, cunoscut mai târziu ca *San*, pentru a-i reflecta viziunea. Sub conducerea lui Kellogg, *San*, care la început a fost doar o casă cu două niveluri modificată, s-a transformat într-un centru medical uriaș și de lux.

Secțiile acestuia erau frecventate de pacienți bogați și săraci deopotrivă și nu ducea lipsă de clientelă din rândul celebrităților. Kellogg a fost unul dintre primii susținători nu doar ai mâncatului sănătos și sportului pentru o viață sănătoasă, ci și al altor idei progresiste la acea vreme, printre care teoria germenilor a lui Louis Pasteur și tehnicile sterile din sălile de operație ale lui Joseph Lister. Însă susținea și eugenia — mai ales în ultimii ani de viață —, o teorie științifică populară în vremea lui. Deși s-a opus segregării afro-americanilor la *San*, a școlit medici și asistente afro-americane și a avut grijă, împreună cu soția sa,

Scanned with OKEN Scanner

Ella, de peste 40 de copii de rase diferite, rolul zgomotos pe care l-a avut în răspândirea mișcării eugenice în Statele Unite, care a fost considerată, în cele din urmă, drept rasistă și lipsită de vreun temei științific, este o pată neagră în moștenirea pe care ne-a lăsat-o.

Kellogg a fost unul dintre primii medici care le-au spus pacienților că alimentația joacă un rol important în sănătate. „Mănâncă ceea ce mănâncă maimuțele — alimente simple și nu prea mult din ele“[6], își sfătuia el pacienții. Meniurile de la *San* conțineau mâncare de conopidă, stafide înăbușite în tigaie cu unt și făină, ceai din lămâie verde *Citrus hystrix*, sos de ananas și biscuiți din făină integrală. Aceste preparate simple nu conțineau zaharuri și produse de origine animală adăugate, o diferență clară față de preparatele specifice secolului al XIX-lea. Era redus semnificativ și aportul de sare, ceea ce potolea setea — și inflamația.

***

Organismul uman are nevoie de sare așa cum are nevoie de apă, ca să supraviețuiască. Sarea contribuie la reglarea echilibrului fluidelor corporale și permite mușchilor și nervilor să funcționeze corespunzător. Dar doza consumată este esențială. În general, aportul mare de sare a fost asociat cu diferite probleme de sănătate, printre care bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, anumite tipuri de cancer, accidentele vasculare și edemele (retenția de apă).

Recent, cercetările au evidențiat faptul că sarea poate să altereze funcția imună.[7] În rănile de la nivelul pielii, se acumulează mici cantități de sare, stimulând macrofagele să le vindece (dând un nou sens expresiei „a pune sare pe rană“). Dar o cantitate mare de sare

Scanned with OKEN Scanner

declanșează haosul printre macrofage, stimulându-le să asambleze inflamazomul NLRP3 și alți oligomeri, care secretă zeci de molecule inflamatorii. De asemenea, se produc radicali liberi în exces.

Un surplus de sare activează — în mod direct sau prin intermediul macrofagelor — limfocitele Th17 proinflamatorii, care sunt asociate cu mai multe boli autoimune. Cultivate în prealabil în plăci Petri, celulele responsabile de imunitatea înnăscută, respectiv de cea dobândită, produc markeri de inflamație atunci când sunt imersate în soluție salină saturată. O dietă bogată în sare, urmată doar câteva zile, poate să determine inflamarea corpului, ca și cum ar fi atacat de agenți patogeni sau ar suferi de o boală autoimună. Concentrațiile de citokine proinflamatorii precum IL-6 și IL-23 cresc, în timp ce concentrațiile citokinelor antiinflamatorii precum IL-10 scad. Sarea inactivează limfocitele Treg[8], limfocitele reglatorii care sunt esențiale pentru echilibrarea inflamației. Limfocitele Treg transmit organismului să-și tolereze propriii antigeni, prevenind răspunsul autoimun. Produc IL-10 și inhibă limfocitele Th17 proinflamatorii, contribuind la rezoluția inflamației.

Să luăm cazul hipertensiunii arteriale, considerată cândva doar consecința unei dereglări la nivelul circulației sangvine. Hipertensiunea netratată duce la îngroșarea și rigidizarea arterelor întâlnită în ateroscleroză — și invers —, precum și la complicații letale, cum sunt infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Acum știm din studiile realizate pe oameni și, respectiv, pe animale că hipertensiunea este, parțial, o boală inflamatorie[9], o idee care există încă din anii 1970. Inflamația ascunsă este implicată în rigidizarea arterelor[10], iar pacienții hipertensivi au

Scanned with OKEN Scanner

concentrații crescute de molecule proinflamatorii în sânge. Limfocitele Th17 joacă un rol important în inflamația care însoțește hipertensiunea, alături de macrofage, limfocite Treg și alte celule imunitare. Inflamația este calea cea mai probabilă prin care sarea contribuie la evoluția hipertensiunii. Sarea poate ajuta celulele imune să se infiltreze în vasele de sânge și în rinichi, eliberând citokine proinflamatorii, din cauza cărora vasele de sânge nu se pot dilata sau rinichii nu pot elimina deșeurile — ambele duc la hipertensiune.

Excesul de sare din dietă poate declanșa inflamația ascunsă, dar și pe cea evidentă, contribuind la dezvoltarea bolilor inflamatorii cronice — printre care bolile autoimune precum poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos, scleroza multiplă și boala inflamatorie intestinală — sau chiar la respingerea organelor transplantate. Așa cum a descoperit un cercetător[11], confirmând o observație făcută de medicul pediatru german Heinrich Finkelstein în lucrarea sa *Text of Sickling Diseases*, în urmă cu 100 de ani, sarea poate afecta pielea, declanșând afecțiuni autoimune precum eczemele din copilărie.

Dacă în preparatele gătite acasă poate fi folosită cu moderație, cu o mică pierdere de aromă, sarea care se ascunde în alimentele procesate sau în mâncarea fast-food se află, de obicei, în cantități uriașe. Restaurantele populare pot să adauge în produsele servite la o singură masă cantitatea de sare recomandată pentru *câteva zile*.

***

San, cu mesele sale simple, din care lipseau excesul de sare și ingredientele de origine animală, a fost locul

Scanned with OKEN Scanner

în care s-a servit primul mic-dejun modern cu cereale, din care lipseau complet adaosul de zahăr și carbohidrații rafinați. Într-o după-amiază, când Kellogg era încă student la medicină, un vânzător i-a vândut un pachet de ovăz pentru fiert la aburi. Doar că și acesta s-a fiert în mult timp — ca orice alte cereale care se fierbeau. Kellogg a fost dezamăgit. De ce, s-a întrebat el, trebuia să fie atât de complicat să mănânci cereale? De ce nu era posibil să le cumperi gata de mâncat direct de la magazin? Zeci de ani mai târziu, avea să descrie această experiență ca pe un punct de cotitură în viața sa, momentul său revelator. Soțiile casnice din toată țara se confruntau cu aceeași problemă. Se trezeau când se crăpa de ziuă ca să stea lângă o sobă pe lemne timp de ore întregi, amestecând într-o oală cu orz, arpacaș, ovăz sau porumb.

Ani mai târziu, în bucătăria sanatoriului, unde Kellogg muncea din greu împreună cu Ella și fratele său mai mic, Will, s-a gândit să creeze preparate pe bază de plante care nu erau doar convenabile, ci și sănătoase. O pastă groasă din alune, numită inițial „unt de nuci", avea să se găsească într-o zi în sufertașul de prânz a milioane de copii. Nuttose, primul înlocuitor de carne produs pe piață, era făcut tot din alune și avea un gust similar cu „coastele de miel reci"[12]. Protose era făcut din nuci și cereale și comercializat ca înlocuitor pentru carne de pui sau de vită. Kellogg a folosit o cantitate semnificativă de gluten pentru a lega și modela acești înlocuitori pentru carne. Iubea glutenul și observase puține reacții adverse la el, chiar și în cazul pacienților cu cea mai mare sensibilitate intestinală.

Într-o zi, echipa a descoperit că, în loc să macine tot grâul și să-l transforme în făină, puteau să-l fiarbă și să-l treacă printr-o presă care transforma boabele

Scanned with OKEN Scanner

în fulgi de grâu. Aceşti fulgi putea fi obţinuţi nu doar din grâu, ci şi din alte cereale.

Fulgii de cereale au avut un succes imediat la *San*. Durerile de stomac ale pacienţilor s-au ameliorat şi aceştia aveau un tranzit intestinal mai regulat. Will a sugerat ca aceşti fulgi să fie vânduţi publicului larg, dar Kellogg a refuzat. Scopul lui principal era să amelioreze problemele digestive ale pacienţilor din clinica sa, nu să obţină profit.

Dar, de-a lungul anilor, Will a lucrat în secret ca să îmbunătăţească reţeta fulgilor de cereale. În căutarea sa sistematică şi frenetică de a găsi aroma şi textura potrivite, s-a îndepărtat de grâu şi şi-a îndreptat atenţia asupra porumbului, planta americană esenţială. Porumbul era ieftin, dulce şi se găsea din abundenţă. Will a fiert boabele de porumb la aburi, deasupra unui cazan cu apă, şi apoi a îndepărtat germenii. A măcinat restul, transformând totul într-o pastă. După prăjire, a obţinut fulgi crocanţi şi de culoare maroniu-aurie, „tot ce era mai bun din porumb“, aşa cum aveau să susţină publicitarii mai târziu. Will a adăugat cantităţi precise de zahăr şi de sare pentru a le da fulgilor săi un gust delicios, consistent.

Kellogg s-a albit la faţă când a aflat ceea ce făcuse Will. Mai ales că el considera sarea şi zahărul ca fiind nesănătoase dacă erau consumate în exces. Will a plecat de la *San* ca să-şi înceapă propria afacere în industria alimentară. Cei doi fraţi au încetat să-şi mai vorbească şi s-a declanşat o lungă bătălie prin tribunale, legată de cine avea dreptul să folosească numele de familie. Compania lui Will a avut un succes răsunător, devenind un brand popular, care a schimbat pentru totdeauna micul-dejun al americanilor. În doar câţiva ani, a devenit milionar. A continuat să prospere

Scanned with OKEN Scanner

în timpul Marii Crize. În schimb, Sanatoriul din Battle Creek al lui John Kellogg trecea prin vremuri grele. Până în anii 1930, *San* adunase datorii de peste trei milioane de dolari și, în cele din urmă, a intrat în faliment, ajungând să fie administrat de un judecător sindic. Dr. Kellogg, cândva entuziasmat și apreciat, a intrat în anonimitate. În anii care au urmat, mai multe branduri populare de cereale pentru micul-dejun, pline de zahăr, aveau să umple rafturile magazinelor, un mod dulce de a-ți începe ziua, care avea să devină un simbol american.

***

În anii 1950, în timp ce Keys se concentra asupra grăsimilor saturate, nutriționistul John Yudkin, cel mai important rival al acestuia, s-a pronunțat împotriva consumului de zahăr. La Colegiul Queen Elizabeth din Londra, Yudkin lucra ca să demonstreze că grăsimile saturate nu erau singurul element major — sau nu singurul — din spatele epidemiei de boli cardiovasculare. „Nu există nicio necesitate fiziologică pentru zahăr“[13], a scris Yudkin. „Dacă s-ar descoperi doar o mică fracțiune din ceea ce se știe deja despre efectele zahărului în cazul altor ingrediente folosite ca aditivi alimentari, atunci acele ingrediente ar fi interzise imediat.“

Yudkin nu se referea la zahărul care se găsea în fructe, ci la granulele acelea mici de zahăr alb sau brun, create pe plantațiile de zahăr din Caraibe care fuseseră alimentate de comerțul cu sclavi, punând în mișcare operațiunile lucrative ale industriei moderne a zahărului. Și-a consemnat observațiile și dovezile științifice împotriva consumului de zahăr într-o carte

Scanned with OKEN Scanner

denumită *Pure, White and Deadly*, publicată în 1972. Yudkin a explicat că o cantitate prea mare de zahăr în dietă contribuia probabil la incidența ridicată a bolilor cardiace, diabetului zaharat, obezității, cariilor dentare și ale unor cancere — afecțiuni care aveau tendința de a evolua împreună în cazul indivizilor, dar și al populațiilor. Consumul de zahăr, a scris el, putea să afecteze și ochii, articulațiile și pielea. Putea să contribuie la indigestie sau chiar la inflamație intestinală severă. Inițial, cartea a fost primită bine, dar curând a fost atacată.[14] World Sugar Association a declarat că este o carte „*science fiction*", iar British Sugar Bureau a susținut că lucrarea era plină de „afirmații subiective". Pașnic, Yudkin a încercat să se lanseze în retorica politică, dar, în cele din urmă, nu a reușit să-și apere ideile.

Studiul lui Keys, *Seven Countries Study*, a demonstrat existența unei legături între consumul de zahăr și bolile cardiovasculare, dar, în absența unor analize statistice mai complexe, această descoperire a fost eclipsată de asocierea mult mai puternică dintre grăsimile saturate și bolile cardiace. În plus, nu exista o teorie larg acceptată care să explice cum anume consumul de zahăr putea să ducă la un atac de cord. Pe de altă parte, oamenii de știință știau că grăsimile saturate determinau înfundarea arterelor prin creșterea nivelului de colesterol. Dar, în timp ce Keys dădea vina pe grăsimile saturate pentru incidența crescută de boli cardiovasculare și evidenția punctele slabe ale rezultatelor obținute de Yudkin, nu era nici el un susținător al zahărului adăugat în mâncare. „Din punct de vedere nutrițional, ne-ar fi mai bine fără, dacă am consuma mai multe alimente naturale, care să ne furnizeze majoritatea caloriilor pe care acum le obținem din zahăr, o substanță rafinată; (...) gurmanzii sunt de acord că

Scanned with OKEN Scanner

o greșeală frecventă a bucătăriei americane este excesul de zahăr, ceea ce duce la un gust prea dulce, care acoperă alte arome mai fine", scria el.

Nici Keys și nici Yudkin nu susțineau că studiile lor despre grăsimi saturate și zahăr puteau să demonstreze că aceste substanțe cauzau boli cardiovasculare. Ci ofereau doar niște indicii. Ambii au prezentat observații valoroase, care aveau să dea naștere dezbaterilor legate de inflamație în cadrul domeniului nutriției moderne. „Dovada absolută", scria Keys, „este greu de furnizat în orice domeniu. Este extraordinar de dificil în ceea ce privește prevenirea unei afecțiuni care progresează lent, precum boala coronariană."

În ciuda dezbaterilor intelectuale aprinse, atât Keys, cât și Yudkin s-au confruntat cu opoziția industriei alimentare. Dar relativa calitate a rezultatelor lui Keys, precum și rolul pe care l-au jucat într-un context de cercetare mai amplu au adus ideilor sale o susținere tot mai mare. Între timp, Yudkin nu era invitat la conferințe internaționale de nutriție, iar jurnalele științifice refuzau să-i publice articolele. Dar ideile lor despre dietă și sănătate erau mult mai asemănătoare decât păreau să fie traiectoriile lor în viață. Recomandarea de a evita un consum exagerat de produse de origine animală, sare și zahăr ar fi fost aprobată de Kellogg.

Zahărul, la fel ca sarea, nu este o otravă intrinsecă. Este lactoza din laptele matern, fructoza dintr-un măr, glucoza care călătorește în sângele nostru mereu. Corpul nu are nevoie de zaharuri izolate din alimente naturale sau de zahăr adăugat. Doza în care este consumat un aliment este cea care îl transformă într-o otravă, după cum a subliniat Paracelsus, părintele toxicologiei, în secolul al XVI-lea. Așa cum este valabil în cazul sării și al grăsimilor saturate, doza

Scanned with OKEN Scanner

și contextul în care este consumat zahărul determină modul în care afectează corpul.

Prima ediție a „Ghidului pentru o alimentație sănătoasă a americanilor", publicat în 1980, atrăsese atenția asupra consumului prea mare de zahăr, fără să producă aceeași fervoare ca atunci când se pronunțase împotriva grăsimilor saturate. Ghidul sublinia că, deși nu provoca boli cardiovasculare, zahărul ne putea distruge dinții. Dar studiile încep să arate că ceea ce se întâmplă în cavitatea bucală poate să afecteze inima și alte organe. Așa cum știm, bolile dentare precum gingivita — inflamația gingiilor — pot duce la inflamație ascunsă, care să se răspândească în tot corpul, un factor de risc pentru bolile cardiovasculare și alte afecțiuni inflamatorii cronice. Citokinele secretate în cavitatea bucală în cazul bolilor dentare le stimulează pe cele din pereții vaselor de sânge, un efect care este exacerbat în cazul persoanelor predispuse la inflamație din cauza factorilor genetici sau de mediu. Pe lângă prevenirea respirației urât mirositoare (halenă) și a cariilor, igiena cavității bucale luptă împotriva inflamației ascunse.

Din perspectiva sistemului imunitar, fulgii lui Kellogg din grâu integral fiert și presat alături de fructe erau semnificativ diferiți de fulgii de porumb ai lui Will, în cazul cărora de pe boabe fuseseră îndepărtate straturile externe protectoare — și astfel mulți nutrienți — înainte de a li se adăuga zahăr. Organismul nostru descompune cerealele, fructele, legumele și alți carbohidrați și asimilează glucidele simple din acestea, care conferă energie pentru celule și organe. Moleculele de glucoză, asociate cu fibrele din alimentele integrale, pătrund ușor în sânge. Acestea stimulează pancreasul să producă insulină, care le ghidează

Scanned with OKEN Scanner

apoi spre celulele adipoase și musculare. Oamenii au evoluat în așa fel încât să obțină o cantitate limitată de zahăr din alimente integrale în acest ritm relaxat. Atunci când întâlnesc în mod repetat cantități uriașe de cereale rafinate sau de zahăr procesat, din care lipsesc fibrele și alți nutrienți, valorile glicemiei și ale insulinei cresc exagerat de mult — dar și scad semnificativ —, stresând organismul și activând gene reglatoare proinflamatorii precum NF-kB[15].

Când organismul este saturat cu alimente pline de zahăr și carbohidrați rafinați, celulele endoteliale din peretele intern al vaselor de sânge produc mai puțin oxid de azot, iar macrofagele din țesutul adipos eliberează un număr mai mare de citokine proinflamatorii. Un exces de zahăr stresează ficatul, care transformă carbohidrații preluați din alimentație în acizi grași, cea mai simplă formă a moleculelor lipidice.[16] Excesul de acizi grași declanșează formarea de radicali liberi și inflamație în tot corpul, activând NF-kB și molecule precum PCR, IL-6 și TNF-α. Un produs de patiserie cu cafeaua de dimineață, un suc la prânz și o cupă de înghețată după cină — toate acestea sunt suficiente pentru a ne crește riscul de deces printr-o boală cardiovasculară.[17] O doză de suc acidulat[18] sau câteva felii de pâine albă pe zi determină creșterea numărului de markeri proinflamatori din circulație, a nivelului de colesterol LDL și de grăsime în ficat și în jurul organelor abdominale — grăsimea viscerală extrem de inflamatorie.

În a doua jumătate a secolului XX, au început să apară tot mai multe dovezi care asociau consumul de zahăr cu mult mai multe decât problemele dentare. Cercetările de până în prezent arată că excesul de zahăr și de alți carbohidrați rafinați, lipsiți de nutrienți, dar plini de calorii, este corelat cu inflamația

Scanned with OKEN Scanner

ascunsă și cu alte afecțiuni inflamatorii cronice, cum sunt bolile cardiovasculare, obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, cancerul, ficatul gras non-alcoolic, bolile neurodegenerative, poliartrita și boala inflamatorie intestinală.

Spre deosebire de cereale și de zahărul rafinat, fructele dulci întregi pot fi consumate fără limită[19], în aproape orice cantitate, iar acestea au tendința de a combate inflamația. De exemplu, piureul de ananas al lui Kellogg conține bromelaină, o enzimă puternic antiinflamatorie, folosită pentru a trata durerile cauzate de entorse și întinderile musculare. Dacă, în mod regulat, consumi suc de mere, tărâțe și germeni de grâu, organismul începe să-și revină.

Timp de aproape un secol, medicii și cercetătorii, adevărați pionieri în domeniu, au arătat efectele adverse provocate de grăsimile dăunătoare, precum și de consumul excesiv de sare și de zahăr. Dar aceste alimente proinflamatorii fac parte din dieta americană standard, sau dieta „occidentală", care este populară în cele mai industrializate țări — și în tot mai multe țări neindustrializate. Dieta occidentală, un declanșator puternic al inflamației ascunse și al bolilor inflamatorii cronice, este plină de produse grase de origine animală, sare, zahăr, carbohidrați rafinați și alimente procesate. Iar în secolul XXI, o analiză mai detaliată a acestei diete care nu ne afectează doar pe noi, ci și microorganismele care trăiesc în interiorul nostru, va clarifica și mai mult efectele sale dăunătoare.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

Microorganisme benefice

Când s-a operat, Olivia a lipsit două săptămâni de la serviciu. Inflamația intestinală refuzase să răspundă la medicamente. Organismul său a încercat să facă față leziunilor, dar procesul de refacere a intestinului este mai complex decât, să spunem, refacerea suprafeței pielii (epiderma). Încercările de vindecare au produs patru cicatrici fibroase (cheloide), ceea ce a forțat contractarea și dilatarea intestinelor, îngustarea acestora — stricturi lungi și oribile, care obstrucționau trecerea alimentelor și a fecalelor. Chirurgul a îndepărtat mare parte din intestinul Oliviei, întrerupând astfel ciclul de inflamație și obstrucție. A cusut capătul intestinului de peretele abdomenului, creând o stomă — o adevărată eliberare pentru Olivia, care simțea dureri înfiorătoare de fiecare dată când avea scaun. M-a sunat într-o zi, complet resemnată, simțind că pierduse controlul asupra corpului său. Apartamentul

Scanned with OKEN Scanner

era plin de cărți despre dietă și sănătate, pe care nu le deschisese. Pe laptopul său se aflau fișiere Excel pentru care depășise de mult timp termenul de predare. Operația era încă recentă, vorbea încet și reținut. Dar își dorea să afle răspunsuri mai mult ca niciodată.

Macrofagele sunt personaje capricioase, cu o gamă largă de stări. În intestinele Oliviei își dezvoltaseră un comportament necontrolat.[1] Spre deosebire de macrofagele intestinale tipice, tolerante, care susțineau activitatea limfocitelor Treg și a citokinelor antiinflamatorii precum IL-10, macrofagele Oliviei activau limfocitele Th17 inflamatorii și produceau o multitudine de citokine proinflamatorii. Și nu erau atât de specializate în eliminarea bacteriilor sau rezoluția inflamației. În cazul pacienților cu boli inflamatorii intestinale, când toate tipurile de celule imunitare sunt afectate*, aceste macrofage disfuncționale încep să manifeste semne de comportament deviant încă de când sunt tinere și circulă în sânge, înainte de a ajunge în intestin, unde se dezlănțuie și produc inflamație puternică — și răspund la aceasta.

De ce fusese Olivia împovărată cu aceste molecule capricioase? Răspunsul se află parțial în scheletul fosfoglucidic al moleculei de ADN. Iar o altă parte a poveștii se află în interacțiunile permanente dintre celulele ei imunitare și moleculele *non-self*, printre care particule alimentare și microorganisme. Microorganismele sunt maleabile și modulate, în mare parte, de stilul de viață, mai ales de dietă. Alimentația poate să afecteze organismul, acționând în mod direct asupra căilor

* În general, sistemul imunitar dobândit a fost considerat un factor major în patogeneza bolilor inflamatorii intestinale. Cu toate acestea, și sistemul imunitar înnăscut este un important factor declanșator al inflamației în cazul acestor pacienți[2].

Scanned with OKEN Scanner

metabolice proinflamatorii sau antiinflamatorii — sau chiar a celor prorezoluție. Dar își exercită influența asupra inflamației și prin microorganisme. Modul în care alimentăm microorganismele care trăiesc în interiorul nostru ne ajută să impunem prezența sau absența speciilor microbiene proinflamatorii și comportamentele acestora — inclusiv natura metaboliților microbieni, esența interacțiunilor dintre microorganisme și celulele imune. Unul dintre principalii factori responsabili de cultivarea unui microbiom inflamator este consumul exagerat de produse de origine animală, care, împreună cu alte alimente inflamatorii din dieta occidentală, lipsește microorganismele de fibre, nutrienții lor esențiali.

***

John Kellogg a avut o bănuială legată de relația complicată dintre dietă, microbiom și starea de sănătate. În timpul prelegerilor sale, tăia o felie de mușchi de vită procurată de la Post Tavern, un restaurant popular din Battle Creek, și o cerceta la microscop. Arăta spre milioanele de microorganisme pe ecran. „Care este diferența", întreba el, „dacă mușchiul de vită putrezește în magazinul măcelarului și apoi îl mănânci, sau îl lași să putrezească și să se descompună după ce îl mănânci?"[3]

El considera că, într-adevăr, carnea era foarte greu de digerat și că putrezea în intestine, ceea ce ducea la producția de „bacterii rele", care eliberau toate tipurile de toxine. A scris că americanii aveau „stomacul sensibil al unei primate", dar tindeau să mănânce orice, inclusiv „alimente artificiale", trăgând concluzia că „nu e de mirare că mașinăria gastrică a oamenilor s-a stricat

Scanned with OKEN Scanner

și că dispepsia, constipația și tulburările peristaltice descrise în diferite moduri au devenit universale în zonele civilizate".[4] Susținea că dietele bogate în carne puteau să ducă nu doar la răspândirea bolilor gastrointestinale, care erau atât de frecvente în acea vreme, ci și la alte maladii. De asemenea, credea că americanii consumau mai multe proteine decât era necesar, ceea ce putea să dăuneze organismului.[5] Dieta naturală a oamenilor, a subliniat acesta, consta într-o combinație de cereale, fructe, legume și nuci — cât mai puțin procesate și fără aditivi. Kellogg a subliniat adeseori faptul că erau necesare cantități uriașe de cereale — care ar fi putut fi destinate pentru consum uman — pentru a produce cantități mici de mușchi de vită.

La mulți ani după prelegerile lui John Kellogg, un alt om de știință a ajuns la concluzia că americanii consumau prea multă proteină animală, văzându-se obligat să se pronunțe împotriva alimentelor care fuseseră sursa de venit a familiei sale timp de generații. Cu mulți ani înainte de a deveni profesor emerit în biochimia nutriției la Universitatea Cornell, T. Colin Campbell era un băiețel de cinci ani care primise sarcina de a mulge vacile de la ferma familiei, situată la kilometri buni de Washington, DC — și de cele mai bune școli publice. După ce își termina treburile de dimineață, Campbell se așeza la masă ca să ia micul-dejun, care consta în lapte și ouă fierte moi, cojite în vârf. Uneori primea cartofi prăjiți sau chiar și o felie de bacon — ceva rar și scump.

În anii 1960, cercetările lui Campbell se fixaseră insistent pe promovarea proteinei animale. Dar, pe măsură ce s-a afundat în literatura medicală și a desfășurat propriile experimente în laborator, a început să pună la îndoială dogma. La începutul carierei sale,

Scanned with OKEN Scanner

când lucra cu copiii din Filipine, a observat legătura dintre consumul ridicat de proteine și cancerul hepatic. Studiile ulterioare realizate pe șobolani au demonstrat că proteina animală, spre deosebire de cea vegetală, avea tendința de a favoriza dezvoltarea celulelor canceroase, mai ales când nivelul depășea circa 10% din aportul caloric zilnic.

Proteina de origine animală stimula inflamația, creștea nivelul de radicali liberi în corp, dar slăbea imunitatea, împiedicând celulele *natural killer* (NK) să confere protecție împotriva tumorilor. Încuraja celulele să se înmulțească și carcinogenii să pătrundă în celule și să se lege de molecula de ADN, alterând mecanismele de reparare ale acesteia. De asemenea, era mai probabil ca proteina animală, și nu colesterolul asimilat din dietă, să determine creșterea nivelului de colesterol din sânge. Reevaluând studiul lui Keys, *Seven Countries Study*, Campbell a observat — așa cum au făcut și alți oameni de știință — că legătura dintre bolile cardiovasculare și proteina de origine animală era mai puternică decât în cazul grăsimilor saturate.

Campbell nu s-a mulțumit cu experimentele pe șobolani și nici să-și concentreze eforturile asupra unui nutrient izolat. În 1983, a făcut echipă cu oameni de știință chinezi pentru a lansa proiectul pe care *New York Times* avea să-l numească „grand prix"-ul epidemiologiei — primul proiect major de cercetare dintre China și Statele Unite, un demers uriaș, care a durat zeci de ani și care a analizat influența dietei asupra bolilor în cazul a 6 000 de chinezi din mediul rural, care trăiseră și lucraseră în aceeași regiune cea mai mare parte a vieții lor și urmaseră dietele specifice zonei. Echipa le-a dat să completeze chestionare nutriționale, măsurând direct tot ceea ce mânca un subiect

Scanned with OKEN Scanner

pe parcursul a trei zile, le-a prelevat probe de sânge și de urină și a analizat alimentele provenite de la pieţele locale. Din moment ce majoritatea oamenilor din mediul rural al Chinei consumau mai multe produse de origine vegetală decât occidentalul tipic, Campbell compara, de fapt, diete cu un conținut relativ bogat de produse de origine vegetală cu diete *foarte* bogate în produse de origine vegetală.

În urma *Studiului China*, s-au descoperit mii de asocieri semnificative din punct de vedere statistic între dietă și boli, care au sugerat, prin urmare, că produsele de origine animală erau corelate cu o incidență mai mare a afecțiunilor inflamatorii cronice, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, cancerul și obezitatea, în timp ce produsele de origine vegetală confereau protecție. Campbell a renunțat curând la mesele pe care le lua încă din copilărie — la orice preparat care conținea carne, lactate și ouă. A recunoscut cu precauție că *Studiul China* nu putea să dovedească, de unul singur, că dieta occidentală cauza diferite boli. Dar era un capitol important dintr-o poveste mai mare.

În următorii ani, toate tipurile de studii realizate pe oameni[6] au descoperit că proteinele de origine animală erau corelate cu inflamația, un risc mai mare al diferitelor boli cronice și chiar și cu moartea prematură. După mai bine de un secol de la prelegerea lui Kellogg de la Post Tavern, oamenii de știință au înțeles că fermentația excesivă a proteinelor nedigerate, realizată de către bacteriile din intestin, spre deosebire de fermentația fibrelor, putea să dăuneze corpului. Această problemă apare, de obicei, atunci când consumăm prea multe produse de origine animală, care tind să aibă o cantitate mare de proteine și să fie lipsite de fibre.

Scanned with OKEN Scanner

Când bacteriile fermentează, sau „digeră", proteinele în intestin — un proces cunoscut ca putrefacție — , sunt produse substanțe toxice, precum hidrogen sulfurat[7], un gaz care miroase ca ouăle stricate și care este asociat cu afecțiuni precum bolile inflamatorii intestinale și cancerul de colon. Hidrogenul sulfurat poate produce modificări la nivelul moleculelor ADN și inflamație intestinală. Într-o măsură mai mică, și fermentația anumitor alimente vegetale poate produce hidrogen sulfurat, dar efectele sale sunt atenuate de fibre și de alți nutrienți benefici din aceste alimente. Oamenii de știință care studiază microbiomul continuă să evidențieze faptul că proteina animală contribuie la crearea unui microbiom inflamator prielnic pentru dezvoltarea bolilor, în timp ce proteina vegetală are efectul opus.[8]

Sistemul imunitar are un răspuns necorespunzător nu doar față de anumite grăsimi și proteine, ci și față de alte substanțe din alimentele de origine animală, precum acidul N-glucolilneuraminic, un glucid care se găsește în carnea roșie[9] și este asociat cu inflamația cronică de nivel scăzut și cu un risc crescut de cancer. Sau hemul care conține fier sau fierul hemic, cum este denumit în industria cărnii.[10] Acest tip de fier este adeseori apreciat pentru capacitatea de a pătrunde repede în circulație. Dar, spre deosebire de atomii de fier din plante, acesta trece în mod paradoxal de acele mecanisme extraordinare ale organismului care reglează asimilarea fierului și astfel se poate acumula în exces. Un nivel adecvat de fier este esențial pentru menținerea funcțiilor organismului, însă prea mult fier poate induce stres oxidativ și inflamație. Fierul hemic a fost asociat cu o varietate de boli inflamatorii cronice.

Așa cum a observat Kellogg, cantitatea de bacterii din produsele de origine animală poate contribui

Scanned with OKEN Scanner

la inflamație. Corpul întâlnește bacterii noi la fiecare masă luată. Unele bacterii sunt benefice pentru oameni, în timp ce altele pot să nu aibă niciun efect sau chiar să fie dăunătoare. Dar numărul acestora este semnificativ mai mare în cazul meselor care constau în produse de origine animală, decât al celor care conțin alimente vegetale. În plus, studiile au arătat că alimentele de origine animală conțin un exces de toxine bacteriene denumite endotoxine (similare cu endotoxinele din studiile despre microbiom ale lui Cani, doar că bacteriile nu trăiesc în corp), care sunt factori declanșatori puternici ai imunității înnăscute și ai inflamației.

În 2011, cercetătorii de la Universitatea din Leicester din Marea Britanie s-au întrebat de ce valorile markerilor de inflamație din sânge creșteau atât de mult după mesele bogate în alimente de origine animală. Bănuiau că agenții patogeni care proveneau din mâncare erau în mare parte responsabili de acest lucru. Au testat alimente care conțineau fructe, legume, carne și lactate pentru a identifica endotoxinele și au descoperit concentrații uriașe[11] în cazul produselor de origine animală, precum carnea de porc, carnea de pui și lactatele. Plasate în plăci Petri, fragmente din aceste alimente au determinat activarea imunității înnăscute, stimulând macrofagele din corpul uman să secrete molecule de semnalizare cu rol inflamator precum IL-6 și TNF-α. Endotoxinele, care persistă indiferent dacă bacteriile sunt vii sau degradate, blochează orice tip de procesare, chiar dacă respectiva carne a fost fiartă ore bune, a stat în mediul acid din stomac sau a fost expusă enzimelor digestive. În fluxul sangvin al oamenilor sănătoși sunt tolerate cantități mici de endotoxine, dar studiile au arătat că anumite preparate — precum un

Scanned with OKEN Scanner

sendviș McMuffin cu cârnați și ou — conțin o încărcătură uriașă de bacterii moarte care secretă suficiente endotoxine pentru a determina inflamație[12] în tot organismul — o inflamație cu crize scurte la început, dar care devine cronică și cu episoade repetate, oferind un teren fertil pentru dezvoltarea bolilor.

***

Dieta occidentală este letală în mare parte din cauză că inflamează organismul uman, lăsându-l fără cel mai important nutrient antiinflamator. La intersecția dintre dietă, microorganisme și inflamație, factorul — piatra de hotar — care stă la baza tuturor interacțiunilor sangvine este reprezentat de fibre*.

În 1980, la scurt timp după ce și-a terminat studiile în nutriție și gastroenterologie la Universitatea din Londra, Stephen O'Keefe a plecat spre Cape Town, unde a început un stagiu medical.[13] O'Keefe a fost uimit de cât de curat era colonul pacienților săi, la cei mai mulți dintre ei nefiind prezenți polipi precanceroși. Spre deosebire de pacienții din Londra, sud-africanii dezvoltau rar cancer de colon sau alte afecțiuni intestinale precum constipație, hemoroizi și diverticulită. O'Keefe și-a amintit de Denis Burkitt, chirurg și misionar irlandez (cunoscut în cercurile medicale pentru că a descoperit un tip de cancer care apare în copilărie, cunoscut ca limfomul Burkitt) care făcuse observații similare în anii 1960, cât lucrase în Uganda.[14] Burkitt a văzut cum milioanelor de ugandezi le priau de minune dietele bogate în fibre, care

* Termenul de „fibră" folosit în cartea de față se referă atât la fibrele solubile, cât și la cele insolubile, precum și la amidonul rezistent.

Scanned with OKEN Scanner

conţineau cereale integrale şi tuberculi, consumând puţin sau deloc carne, lactate, ouă sau alimente procesate. Rareori se confruntau cu boli letale frecvent întâlnite în ţările dezvoltate*, precum afecţiunile cardiovasculare, cancerul, obezitatea sau diabetul zaharat. În cei 20 de ani în care realizase operaţii în ţara respectivă, Burkitt îndepărtase doar un calcul biliar. „Sănătatea locuitorilor unei ţări", a scris el, „putea fi determinată în funcţie mărimea scaunului lor, dacă plutea sau se scufunda, nu în funcţie de tehnologia pe care o aveau la dispoziţie."

Numeroase studii epidemiologice realizate la scară largă de-a lungul anilor au confirmat şi au întărit ipoteza lui Burkitt, asociind deficienţa de fibre cu hipercolesteromia, hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, diferite tipuri de cancer, infecţiile, bolile pulmonare, obezitatea, diabetul zaharat şi un risc general mai mare de deces din cauza acestor boli şi nu numai. Dar *cum* anume îşi exercită fibrele efectele puternice asupra sănătăţii?

Fibrele reprezintă acele părţi din plante pe care oamenii nu pot să le digere şi să le asimileze, spre deosebire de proteine, grăsimi şi carbohidraţi. Alimentele de origine vegetală sunt bogate în fibre şi alţi nutrienţi, care încetinesc activitatea stomacului şi activează hormonii intestinali care transmit creierului că este plin, ceea ce ne ajută să pierdem în greutate. Fibrele leagă fecalele şi permit reţinerea unei cantităţi mai mari de apă, exercitând presiune asupra pereţilor colonului şi contribuind la stimularea peristaltismului şi eliminarea excesului de colesterol şi hormoni, toxine şi alte

* Observaţiile lui Burkitt se datorează parţial faptului că speranţa de viaţă este mai mare în cazul naţiunilor occidentale şi persoanele în vârstă sunt mai predispuse să dezvolte boli cronice.

Scanned with OKEN Scanner

elemente nedorite. Ameliorează diareea și constipația, favorizând formarea de scaune moi, care pot să înainteze ușor, evitând problemele care pot apărea din cauza încordării repetate din timpul defecației, precum hemoroizi, hernii, diverticuli, vene varicoase și chiar și sângerări intracraniene. Fibrele reduc nivelurile ridicate de glucoză și de insulină care apar după mese. Fibrele diluează și leagă componenții carcinogeni în intestine, conducându-i în afara corpului.

Una dintre cele mai importante modalități prin care fibrele pot să prevină sau să trateze bolile cronice moderne — bolile inflamatorii — este reprezentată de manipularea sistemului imunitar. Fibrele pot să scadă inflamația prin descompunerea grăsimii viscerale, un țesut proinflamator. Iar studiile arată că dietele bogate în fibre sunt corelate cu valori mai mici ale markerilor inflamatori — printre care PCR, IL-6 și TNF-α — în anumite țesuturi și în tot organismul, chiar și când greutatea este menținută la același nivel.

În 2015, O'Keefe trăia deja de mai bine de zece ani în Statele Unite, după ce se alăturase Facultății de Medicină din cadrul Universității din Pittsburgh. Pacienților săi le plăcea să mănânce unul dintre cele mai cunoscute preparate specifice orașului: clătite uriașe, înecate în unt și sirop, pizza cu o tonă de mozzarella și sendvișuri cu cartofi prăjiți, bacon și salată Coleslaw, care le permiteau muncitorilor care lucrau în anii 1930 în industria siderurgică să mănânce repede de prânz, în doar câteva minute. O'Keefe a observat că afro-americanii care crescuseră în Pittsburgh cu această dietă occidentală, plină de produse de origine animală, cereale procesate, zahăr și sare, se confruntau cu o incidență tot mai mare a cancerului de colon și a altor boli. Ce s-ar întâmpla cu bacteriile intestinale, s-a întrebat el,

Scanned with OKEN Scanner

dacă afro-americanii ar mânca la fel ca sud-africanii — și invers — doar pentru câteva săptămâni? Așa că a recrutat în studiul său 20 de afro-americani din Pittsburgh și 20 de sud-africani din zona rurală KwaZulu-Natal.[15]

Înainte de a le inversa dietele, a făcut evaluări, a prelevat probe de sânge, urină și scaun. A realizat colonoscopii, a luat probe de țesut intestinal sub formă de mici biopsii. Un colorant special a arătat că celulele epiteliale din intestinul americanilor se divizau mai repede decât cele ale sud-africanilor, ceea ce prognoza un risc mai mare de cancer de colon. Aproape jumătate dintre aceștia — dar niciun sud-african — prezentau polipi adenomatoși la nivelul colonului. Când O'Keefe a analizat probele de scaun ale subiecților, nu a fost surprins să vadă o varietate mare de bacterii care trăiau în intestinele sud-africanilor.

Alte studii, printre care cel care a făcut o comparație între copiii din Burkina Faso și cei din Italia[16], au descoperit că dietele bogate în fibre favorizau o mare varietate de bacterii intestinale, unele care nu fuseseră identificate niciodată în intestinele subiecților occidentali. Sutele de mii de plante comestibile de pe planetă conțin diferite tipuri de fibre care oferă o serie de beneficii pentru sănătate. Fibrele solubile*, care se

* Principalele două tipuri de fibre sunt fibrele solubile și fibrele insolubile (există și un al treilea tip, cu proprietățile celorlalte două, cunoscut ca amidon rezistent). Majoritatea alimentelor conțin ambele tipuri de fibre, dar, de obicei, unul se găsește într-o cantitate mai mare decât celălalt. Majoritatea fibrelor din prima categorie sunt solubile în apă — absorb apa și o transformă într-o substanță gelatinoasă. Acest lucru contribuie la legarea scaunului, astfel că scaunul este moale și poate trece ușor prin intestin. Fibrele insolubile nu se modifică prea mult în prezența apei. Dar contribuie, de asemenea, la legarea scaunului și absorb apa pe măsură ce se deplasează prin tractul digestiv, ceea ce poate crește presiunea asupra pereților colonului și contribuie la stimularea peristaltismului.

Scanned with OKEN Scanner

dizolvă în apă și se găsesc în majoritatea alimentelor de origine vegetală — în unele mai mult decât în altele — sunt prebiotice*. Sunt fermentate de bacteriile intestinale și nu stimulează doar un microbiom divers, ci unul cu activitate antiinflamatorie, o cohortă care ține sub control răspunsurile imune necorespunzătoare, în timp ce nu permite accesul agenților patogeni sau conferă protecție împotriva acestora. Printre cele mai bune surse de fibre solubile se află legumele, ovăzul, nucile, semințele și anumite fructe și legume.

Fibrele și alți nutrienți pot să-și exercite influența asupra imunității înnăscute și imunității dobândite[17] în mod direct sau prin intermediul bacteriilor intestinale. Deșeurile bacteriene, la fel ca cele umane, pot avea efecte puternice asupra funcției imune. Când bacteriile fermentează fibre solubile, produc metaboliți care reglează funcționarea a aproape oricărui tip de celulă imună și influențează inflamația atât de la nivelul intestinului, cât și la nivelul întregului organism. O'Keefe a descoperit valori ridicate ale unui metabolit denumit butirat în probele de scaun ale sud-africanilor. Butiratul, împreună cu acetatul și propionatul sunt acizi grași cu lanț scurt. Aceste substanțe previn dezvoltarea țesutului adipos** și stimulează hormonii intestinali care reduc senzația de foame și hrănesc intestinul. Pentru epiteliul intestinal, bariera întinsă, dar fragilă dintre om și o multitudine de alimente și bacterii, butiratul este salvarea, principala sursă de hrană

---

* Este important să consumăm atât fibre solubile, cât și insolubile, dintr-o mulțime de motive care țin de sănătate. În principiu, fibrele solubile sunt fermentate de bacteriile intestinale (deși există și unele fibre insolubile care pot fi fermentate astfel) și favorizează înmulțirea și menținerea bacteriilor intestinale benefice.

** Acizii grași cu lanț scurt scad abilitatea celulelor adipoase de a acumula acizi grași[18].

Scanned with OKEN Scanner

și de menținere a unei bune funcționări. Ajută intestinele să elimine deșeurile carcinogene și excesul de colesterol. Modifică exprimarea genetică, prevenind dezvoltarea necontrolată a celulelor epiteliale și ajută la eliminarea celulelor care s-ar putea transforma în celule canceroase.

Acizii grași cu lanț scurt pot influența funcția imunitară în moduri în care inhibă inflamația ascunsă și bolile inflamatorii cronice. Forțează sistemul imunitar să devină mai tolerant față de alimente și bacterii, prevenind alergiile și intoleranțele. Stimulează limfocitele Treg[19] în timp ce inhibă proteinele NF-kB, un factor esențial al răspunsului inflamator, care duce la exprimarea a sute de gene proinflamatorii. Contribuie la menținerea stabilității macrofagelor[20], care produc mai puține citokine inflamatorii precum IL-6 și TNF-α chiar și când se confruntă cu un factor declanșator puternic precum lipopolizaharidele. Vindecă inflamația intestinală: clismele cu butirat sunt folosite pentru tratarea pacienților cu inflamație intestinală după ce au fost expuși tratamentului de iradiere pentru cancer sau supuși intervențiilor chirurgicale pentru boli inflamatorii intestinale și alte afecțiuni.

Acizii grași cu lanț scurt previn — sau tratează — intestinul permeabil și endotoxemia, asociate cu inflamația ascunsă. Îmbogățesc stratul de mucus protector, vâscos din intestin și stimulează organismul să producă proteine de adeziune, care umplu spațiile dintre celulele epiteliale intestinale. Au grijă ca moleculele bacteriene precum lipopolizaharidele, care sunt endotoxine, să nu treacă printre aceste celule sau prin ele.

Acizii grași cu lanț scurt pot să treacă prin peretele intestinal și să ajungă în circulație, manipulând celulele imunitare, și să reducă inflamația organelor

Scanned with OKEN Scanner

distale. Trec chiar și bariera hematoencefalică, făcând astfel legătura între bacteriile intestinale și creier și contribuind la îmbunătățirea capacității de învățare, a dispoziției și a memoriei. Ei blochează infiltrarea macrofagelor în țesutul adipos și astfel, parțial, și potențialul inflamator al țesutului adipos. Trec prin placenta[21] femeilor însărcinate ca să protejeze fătul de boli inflamatorii pulmonare și de alte afecțiuni.

O'Keefe a descoperit că excrementele subiecților americani, spre deosebire de cele prelevate de la sud-africani, demonstrează ravagiile dietei occidentale: o mică diversitate bacteriană și o abundență de metaboliți toxici, inflamatori, în loc de acizi grași cu lanț scurt. Printre aceste substanțe inflamatorii descoperite în excrementele provenite de la americani erau și acizi biliari secundari. Bila, care este produsă de ficat și depozitată în vezica biliară, contribuie la descompunerea grăsimilor. Majoritatea acizilor biliari sunt reabsorbiți în intestinul subțire, dar, în cazul dietei occidentale bogate în grăsimi, fluxul continuu al bilei care coboară spre intestin determină o cantitate excesivă în colon, unde este consumată de bacterii pentru a forma acizi biliari secundari, posibil carcinogeni, care pot produce modificări în structura moleculelor de ADN. Un surplus de acizi biliari secundari favorizează dezvoltarea bacteriilor proinflamatorii și afectează în mod negativ celulele imune și inflamația de la nivelul intestinului[22] și din tot organismul. Acizii biliari secundari au fost asociați cu diferite tipuri de cancer.

O'Keefe a observat și un nivel ridicat de colină în probele de scaun provenite de la americani, dar și o concentrație crescută a unei substanțe denumite trimetilamină N-oxid în urina acestora. Colina și carnitina sunt nutrienți existenți în concentrații mari în

Scanned with OKEN Scanner

alimentele de origine animală precum carnea, lactatele și ouăle și se găsesc rar în alimentele de origine vegetală. Când corpul primește acești nutrienți din alimente de origine animală, bacteriile intestinale produc metaboliți care sunt transformați de ficat în trimetilamină N-oxid, un compus toxic, care activează macrofagele și alte celule imunitare, amplificând inflamația din corp. Studiile arată că nivelul de trimetilamină N-oxid din sânge este corelat cu dimensiunile plăcilor ateromatoase[23] și prognozează riscul de boli cardiovasculare, accidente vasculare și chiar deces. O concentrație ridicată de trimetilamină N-oxid este, de asemenea, asociată cu alte boli cronice precum cancerul, demența, diabetul zaharat și bolile renale.

Timp de două săptămâni, O'Keefe a inversat dietele celor două grupuri, servindu-le americanilor terci de porumb, fasole și fructe, în timp ce sud-africanii au primit carne la grătar, hamburgeri și cartofi prăjiți. Apoi a analizat din nou intestinele acestora. Surprinzător, celulele epiteliale ale sud-africanilor se divizau acum mai repede decât cele ale americanilor, iar markerii inflamației de la nivelul colonului, precum numărul total de macrofage intestinale, aveau valori mai mari. În cazul sud-africanilor, s-a constatat pierderea unor specii bacteriene intestinale — o reducere a diversității —, dar și a jumătate din cantitatea de butirat din excremente, în timp ce prezentau mai multă colină și mai mulți acizi biliari secundari. În schimb, americanii se bucurau de o diversitate bacteriană mai mare decât înainte și de o cantitate aproape dublă de butirat, fiind prezenți mai puțini acizi biliari secundari.

Fibrele sunt esențiale pentru acumularea bacteriilor benefice pentru sănătate. Intestinele lungi și încolăcite ale oamenilor și ale altor primate procesează[24], în

Scanned with OKEN Scanner

general, plante, așa au evoluat de-a lungul a milioane de ani. Primii oameni tânjeau după carne, dar supraviețuiau[25] în general cu frunze, legume, nuci, flori și fructe din tufișuri și arbuști sau cu insecte mici — o gustare neobișnuită. Intestinul lor lung și saciform, cu o suprafață de absorbție mare și oferind suficient spațiu pentru bacterii, era perfect adaptat pentru descompunerea conținutului vegetal fibros. Strămoșii noștri din paleolitic, care au început să populeze planeta în urmă cu aproape 2,5 milioane de ani, se hrăneau, în general, cu plante[26], consumând cel puțin 100 de grame de fibre în fiecare zi — cu rare excepții, așa cum confirmă majoritatea antropologilor. Semințe provenind de la diferite plante sălbatice au fost descoperite pe suprafața uneltelor din Epoca de Piatră, cum ar fi mojare și pistiluri, iar dinți fosilizați[27] provenind de la indivizi din paleolitic au revelat existența unor rămășițe de plante precum orz, legume și tuberculi, sugerând că oamenii consumau aceste alimente cu mult înainte de revoluția agricolă, de acum 10 000 de ani.

Deși dieta specifică paleoliticului era compusă, în mare parte, din ce culegeau indivizii, aceștia au început să consume sporadic și carne, adesea insecte, care conțin mulți nutrienți și puține calorii. Prăzile lor mai mari erau vânatul cu carne slabă, animale obișnuite să umble liber și să consume o varietate de frunze verzi. Oamenii consumau cadavre de animale, devorând nu doar mușchii, ci și măduva osoasă și toate tipurile de organe. Carnea de antilopă, despre care antropologii cred că este similară celei consumate în paleolitic, conține aproximativ 7% grăsimi, majoritatea sub formă de acizi grași de tip omega-3, și aproape niciun tip de grăsime saturată. În schimb, în ziua de azi, carnea de vită provenind de la animale crescute cu porumb — și

Scanned with OKEN Scanner

adesea umflate cu hormoni și antibiotice — conține aproximativ 35% grăsimi, dintre care majoritatea sunt saturate, și o cantitate mică de omega-3.

Până și peștii conțin acum o cantitate mai mică de omega-3 și mai multe grăsimi saturate decât predecesorii lor. Și alimentele de origine animală din ziua de azi conțin un exces de omega-6. Studiile demonstrează că vânatul, cum ar fi carnea de cangur, declanșează un nivel mai scăzut de inflamație[28] — măsurat prin concentrațiile citokinelor precum PCR, TNF-α și IL-6 — decât carnea de vită provenind de la animalele domesticite. Carnea din ziua de azi, care este complet diferită de cea din paleolitic, este consumată, de asemenea, într-un context diferit: porții frecvente și de dimensiuni mari, care nu sunt însoțite de o cantitate adecvată de fibre în dietă sau de activitate fizică.

Orice versiune de dietă bogată în alimente de origine animală din prezent este asociată cu un risc mai mare de a dezvolta numeroase boli inflamatorii cronice. Dietele din care sunt eliminați aproape toți carbohidrații — printre care cereale, legume, multe fructe și anumite plante — în favoarea preparatelor de origine animală sunt extrem de înșelătoare.[29] Poate că inițial acestea ne pot ajuta să pierdem câteva kilograme și chiar să activăm câteva dintre căile metabolice stimulate de obiceiurile sănătoase, precum postul intermitent. Dar pe o perioadă lungă de timp îmbuibarea corpului cu alimente de origine animală are costuri mari, care se pot manifesta sub forma unui risc crescut de afecțiuni cronice, carențe nutriționale și chiar moarte prematură. Un fizic de invidiat, ca al finlandezilor din vremea lui Ancel Keys, poate dezminți daunele provocate de o dietă necorespunzătoare asupra organismului și bacteriilor intestinale, dar inflamația

Scanned with OKEN Scanner

ascunsă se instalează în țesuturi și organe, așteptând să se manifeste.

Factorii genetici au o contribuție mai importantă în cazul anumitor afecțiuni inflamatorii cronice — precum bolile inflamatorii intestinale. Dar chiar și în cazul acestor boli, factorii de mediu au un rol important. Studiile arată că o dietă occidentală și componentele acesteia, în special un aport ridicat de proteine de origine animală, sunt corelate cu un risc crescut de boli inflamatorii intestinale[30], în timp ce aportul de fibre[31] — chiar și de nivel moderat — este asociat cu un risc scăzut cu aproape 50% și cu reducerea frecvenței episoadelor inflamatorii în cazul diferitelor boli. Fibrele sunt consumate de bacteriile din colon și mențin bariera intestinală intactă. În intestinul subțire[32], unde debutează de obicei boala Crohn, fibrele împiedică bacteriile să invadeze mucoasa intestinală. Povestea Oliviei a început cu mult înainte ca medicii chirurgi să-i îndepărteze o parte din intestin, cu mult timp înainte de ziua aceea fatală din ultimul an de liceu, când a ajuns pentru prima dată la urgențe cu cheaguri de sânge în rect și corpul contorsionându-i-se de durere. Este posibil ca inflamația ascunsă, un factor declanșator esențial al bolilor autoimune, să fi persistat în sânge timp de luni sau ani, fiind declanșată de factori de mediu și progresând fără să fie monitorizată, pe un fond genetic nefavorabil.

Alegerile alimentare, cele mai puternice influențe externe asupra inflamației ascunse și a bolilor inflamatorii cronice, pot contribui la reducerea principalelor cauze de dizabilitate și deces la nivel global. Cu toate că legăturile dintre alimentație, bacterii intestinale și diferite boli au ajuns să fie din ce în ce mai bine înțelese în secolul XX și începutul secolului XXI,

Scanned with OKEN Scanner

dieta occidentală, promovată în general de interesele industriei alimentare și de politicile guvernamentale tolerante, reușește să se regăsească în continuare în farfuriile majorității oamenilor de pe tot cuprinsul Statelor Unite și nu numai. De asemenea, a devenit și mai nesănătoasă. În timp ce Kellogg deplângea excesele alimentare ale vremii sale, unele dintre cele mai inflamatorii produse cunoscute de omenire aveau să intre abia mai târziu în lanțul alimentar.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

Agricultura industrială

De la începutul anilor 1960 și până la finalul anilor 1970, americanii s-au confruntat cu un paradox ciudat. În 1968, George McGovern, senator din Dakota de Sud, și-a dat seama că America se confrunta cu un fenomen ascuns de foamete[1] și a implementat o serie de programe de asistență alimentară la nivel federal pentru a feri persoanele cu venituri mici de foamete. Dar a devenit conștient de un obstacol nou și controversat: americanii care aveau la dispoziție multă mâncare erau mai bolnavi ca niciodată.

McGovern cunoștea cercetările lui Ancel Keys. Timp de un an întreg, Comitetul Ales pentru Nutriție și Nevoi Umane, condus de McGovern, a analizat toate lucrările științifice despre legătura dintre alimente și sănătate, a revizuit literatura de specialitate, a desfășurat audieri publice și a purtat consultări cu experți. Dovezile științifice erau controversate[2], dar

Scanned with OKEN Scanner

comitetul lui McGovern a conchis că majoritatea cazurilor de deces din țară erau cauzate de alimentație. În ianuarie 1977, a publicat primul ghid pentru o alimentație sănătoasă din Statele Unite[3], un raport de 72 de pagini, intitulat *Dietary Goals for the United States*. Raportul încuraja americanii să crească aportul de fructe, legume, cereale integrale, leguminoase și nuci în alimentație și să-l reducă pe cel de carne, lactate, ouă, zahăr rafinat și sare. McGovern spera ca acest raport să aibă același impact asupra alimentației precum raportul chirurgului general (*surgeon general*) al Statelor Unite asupra fumatului, cu câțiva ani înainte — să le prezinte oamenilor opțiuni pentru un stil de viață mai sănătos. „Publicul vrea niște îndrumări, vrea să știe adevărul", a insistat el. Dar, în ciuda intențiilor binevoitoare ale lui McGovern, țara a continuat să adopte dieta occidentală, în loc să renunțe la ea, consumând cantități tot mai mari de alimente procesate — care sunt unii dintre cei mai inflamatori factori —, în loc să se orienteze spre alimente cât mai puțin procesate, ignorând limbajul complicat al sistemului imunitar.

La doar câteva săptămâni după publicarea ghidului, McGovern și comitetul său s-au confruntat cu un val de critici. Cele mai aprinse critici veneau din partea giganților industriei alimentare. Industria zahărului a lansat un comunicat, declarând că raportul respectiv era „necorespunzător și prost întocmit", făcând parte dintr-un „puternic val emoțional orientat împotriva zahărului, care înghițise țările industrializate în ultimii ani" și acuzând comitetul că le răpise cetățenilor confortul vieții. Consiliul Național al Producătorilor de Lactate considera că era „extrem de îndoielnic" dacă schimbările din dietă afectau sănătatea. Consiliul

Scanned with OKEN Scanner

Producătorilor de Ouă din Indiana a solicitat retragerea imediată a raportului. Institutul Sării a declarat că reducerea aportului zilnic de sare nu era „un obiectiv nutrițional important sau măcar semnificativ pentru public". Industria cărnii a cerut o audiere separată, pentru a-și exprima plângerile.

Agricultura industrială americană avea o influență uriașă la Washington. Până la finalul anului, comitetul lui McGovern a fost forțat să publice o versiune revizuită a obiectivelor nutriționale, pentru a opri protestele furibunde ale industriei alimentare. Recomandările de a reduce consumul de ouă și de lapte integral au fost eliminate și a fost crescută cantitatea de sare maximum admisă. În loc să spună publicului să reducă aportul de carne, ghidul îi sfătuia acum „să aleagă carnea și peștele care vor reduce aportul de grăsimi saturate". Această subtilă schimbare de semantică — eliminarea cuvântului „scădere" — urma să aibă efecte uriașe, inspirând un nou mod de a aborda alimentația și de a vorbi despre ea, mod care persistă și în ziua de azi, un limbaj cu intenții ascunse.

Industria cărnii a reușit să facă lobby astfel încât comitetul lui McGovern să fie desființat, iar atribuțiile sale să fie transferate Departamentului de Agricultură al Statelor Unite (United States Department for Agriculture — USDA), la fel cum „ai trimite găinile să locuiască împreună cu vulpile", așa cum a subliniat *New York Times*, din moment ce USDA avea mai mare grijă de producătorii din industria alimentară decât de consumatori. La următoarele alegeri, în 1980, reprezentanții industriei au votat ca McGovern să fie înlăturat din Congres, un avertisment[4] pentru toți acei parlamentari care ar fi îndrăznit să elimine sursa tradițională de proteine din farfuriile americanilor.

Scanned with OKEN Scanner

Câțiva ani mai târziu, când Academia Națională de Știință a studiat legăturile dintre dietă și cancer, s-a vorbit despre nutrienți, și nu despre alimente integrale (neprocesate)[5], ca să evite iritarea factorilor de interes influenți. Dacă nu era posibilă criticarea consumului de carne, lactate și ouă, nu exista nicio protecție industrială împotriva nutrienților predominanți din aceste alimente, cum erau grăsimile saturate care se găseau în carnea multor animale, precum somonul, găinile și vitele. Reducerea alimentelor la nutrienții lor invizibili văduvea un întreg discurs înfloritor de straturile sale esențiale, pe măsură ce oamenii au început să vorbească despre grăsimi, colesterol și carbohidrați, în loc de friptură, ouă și mere.

Doi dintre cei 13 membri ai conducerii Academiei Naționale de Științe — T. Colin Campbell, biochimist și nutriționist de la Universitatea Cornell, care contribuise la *Studiul China*, și Joan Gussow, nutriționist la Universitatea Columbia — s-au opus acestei abordări[6], susținând că studiile științifice din acel moment se concentraseră asupra obiceiurilor alimentare și a alimentelor integrale, nu asupra nutrienților. Campbell a subliniat că „toate studiile populaționale care au asociat grăsimile din alimentație cu cancerul au demonstrat că, de fapt, grupurile cu o incidență mai mare a cancerului nu doar consumaseră mai multe grăsimi, ci și mai multe alimente de origine animală și mai puține alimente vegetale". Mai târziu, a scris: „Acest lucru însemna că aceste cancere puteau fi cauzate cu ușurință de proteinele de origine animală, colesterolul din alimentație, ceva care se găsește exclusiv în alimentele de origine animală, sau de lipsa alimentelor de origine vegetală". Gussow a observat același reducționism științific și în cazul alimentelor considerate sănătoase.

Scanned with OKEN Scanner

„Mesajul cu adevărat important în epidemiologie, pe care trebuia să ne concentrăm, era că unele legume și citrice păreau să ofere protecție împotriva cancerului", a spus ea. „Dar aceste secțiuni din raport fuseseră scrise în așa fel încât să pară că vitamina C din citrice sau betacarotenul din plante erau responsabile pentru acest efect. Am tot modificat limbajul, ca să vorbesc despre «*alimente care conțin vitamina C*» și «*alimente care conțin caroten*». De unde știi că nu e una dintre celelalte substanțe conținute în morcovi sau în broccoli? Sunt sute de tipuri de caroten."

Campbell milita pentru alimente cât mai puțin procesate, alimente bazate pe plante întregi, neprocesate, și nu pentru anumiți nutrienți. A numit această alimentație drept dietă „bazată pe plante"[7], delimitându-se de orice considerație etică, politică sau de altă natură, care s-ar fi îndepărtat de știință. Din perspectiva lui, cu cât un aliment era mai neprocesat, cu atât acest lucru avea o importanță mai mare asupra efectelor pe care le producea asupra sănătății. A atras atenția, de exemplu, asupra unui consum exagerat de uleiuri vegetale. În comparație cu grăsimile din plantele întregi, majoritatea uleiurilor vegetale conțin doar puțini nutrienți benefici, însă o mulțime de calorii care sunt asimilate rapid de corp.

Alimentele integrale sunt acele alimente cât mai apropiate de starea naturală în care se găsesc și care se consumă crude, măcinate, hidratate, uscate, fermentate sau gătite. Metodele de preparare a alimentelor la temperaturi cât mai scăzute (*gentle cooking*) sunt cele mai indicate pentru organismul nostru și pentru microorganismele care trăiesc în ele: sotarea, înăbușirea, fierberea, prepararea la abur, poșarea sau coacerea în cuptor la temperaturi moderate. Alimentele integrale

Scanned with OKEN Scanner

oferă mai multe fibre pentru bacteriile intestinale, care preferă plantele cât mai apropiate de starea lor naturală: de exemplu, legume fierte sau ușor sotate, în loc să fie prăjite sau gătite mult timp; cereale integrale, intacte, precum ovăzul crud, în loc de cel instant.

Alimentele gătite la temperaturi mari și cu puțină apă, cum sunt cele preparate pe grătar, prăjite în mult ulei sau rumenite, au tendința de a acumula o varietate de produși secundari toxici, proinflamatori.[8] Acest lucru tinde să se întâmple în cazul multor alimente cu un conținut mare de grăsimi sau extrem de procesate, dar efectele sunt evidente mai ales în cazul alimentelor de origine animală, precum carnea, brânza, untul și ouăle. În schimb, alimentele vegetale integrale, bogate în carbohidrați — fructe, legume, cereale și leguminoase — tind să acumuleze cele mai mici concentrații de compuși dăunători; un exces de astfel de compuși este asociat cu bolile inflamatorii cronice, printre care afecțiuni cardiovasculare, obezitate, diabet zaharat, cancer și boli neurodegenerative. Unele dintre aceste substanțe nici măcar nu sunt absorbite în intestinul subțire, ci sunt consumate de bacteriile intestinale, modificând astfel microbiomul. Strămoșii noștri din paleolitic foloseau adeseori metode ușoare pentru a găti carnea, o frigeau pe pietre încinse sau o fierbeau în gropi acoperite. Metodele de preparare pot fi îmbunătățite, parțial, prin folosirea anumitor tipuri de condimente, marinarea alimentelor în mediu acid cu lămâie sau oțet și curățarea părților arse sau înnegrite. Uleiul de măsline din dieta mediteraneeană tradițională era adeseori folosit ca atare, păstrându-i aromele fine și nutrienții, sau pentru a sota sau a căli legumele.

Alimentele integrale pot fi reduse doar la nutrienți sau la elementele de bază din care sunt compuse

Scanned with OKEN Scanner

proteinele, carbohidrații și grăsimile: aminoacizi, monozaharide și acizi grași. Dar această separare nu ia în calcul interacțiunile care au loc în bariera gastrointestinală, când alimentele sunt digerate, dizolvate și asimilate, în procesul transformării unei mese obișnuite într-o multitudine de căi de semnalizare ale sistemului imunitar, un limbaj care este mult mai nuanțat decât ne-am imaginat vreodată, care integrează semnale primite de la alimente și de la bacteriile intestinale, cu o complexitate pe care abia începem să o descoperim.

Faptul că sistemul imunitar are propriul limbaj unic nu este o idee nouă. Imunologul danez Niels Jerne, care a propus pentru prima dată termenul de „sistem imunitar" în 1967, a trasat paralele între secvența de aminoacizi de la locul de combinare a unui anticorp și secvența de cuvinte rostite într-o propoziție, într-un articol publicat în 1985 și intitulat „The Generative Grammar of the Immune System". În 1984, trei imunologi inspirați de *O teorie a semioticii* a lui Umberto Eco au sperat că mai buna înțelegere a semioticii ar putea să le întregească cercetarea. Au organizat o conferință — la care a participat chiar Umberto Eco — despre „imunosemiotică".

„Imunologii sunt forțați să folosească termeni neobișnuiți ca să-și descrie observațiile", a subliniat semioticianul Thure von Uexkull în cadrul conferinței. „Termeni precum memorie, recunoaștere, interpretare, individualitate, citire, imagine internă, *self*, *non-self*", a adăugat el, erau necunoscuți în fizică sau chimie. „Atomii și moleculele nu au *self*, memorie, individualitate sau imagine internă", a spus acesta. „Nu sunt

Scanned with OKEN Scanner

capabile să citească, să recunoască sau să interpreteze nimic și nici nu pot fi distruse."[9]

Același termen poate să se refere la câteva alimente diferite și să aibă diferite înțelesuri, în funcție de contextul în care este interpretat. De exemplu, „grăsimi saturate" poate să reprezinte multe lucruri, precum carne de vită, carne de pui, somon, nucă de cocos sau chiar lapte uman. Contextul în care grăsimile saturate sunt consumate modifică semnificația termenului: în cazul unui fermier care se hrănește, în general, cu verdețuri și leguminoase, este o noutate puțin frecventă, pe care sistemul imunitar o tolerează. În cazul unui bebeluș înfometat, grăsimile saturate sunt esențiale. În cazul unui copil din Vestul mijlociu al Statelor Unite, care mănâncă la prânz carbohidrați rafinați și zaharuri, grăsimile saturate alimentează focul inflamator.

***

Când eram copil, aveam mereu farfuria plină de preparate occidentale, printre care multe alimente care de departe nu mai erau în forma lor naturală. Am crescut într-un mic oraș din Indiana, denumit Valparaiso, cunoscut localnicilor drept Valpo. Orășelul se află chiar în inima continentului american, la jumătate de oră de orașul Gary, cunoscut pentru combinatele sale siderurgice și pentru formația Jackson 5. Valpo se întinde pe un teren plat, în mijlocul lanurilor de porumb infinite. Un cinematograf, o bibliotecă publică și un centru destul de prăfuit, în care se găseau câteva magazine și restaurante, ne ofereau mare parte din activitățile de relaxare. Trei linii de cale ferată și patru autostrăzi traversau orașul. Pe acolo trecea și Sauk Trail, traseul

Scanned with OKEN Scanner

amerindienilor, cândva străbătut călare de vânători și negustori.

Ca multe orașe din Vestul mijlociu, care fuseseră inițial definite de industrii ce nu mai existau, Valpo era, în general, necunoscut țării, dar mare parte dintre preparatele sale specifice erau celebre. Când eram mic, am frecventat școlile locale, unde prânzul se servea zilnic în cantina școlii: felii dreptunghiulare de pizza cu sos de roșii și mozzarella cu crustă aurie, cartofi prăjiți și cartofi gratinați, piept de pui prăjit între două chifle moi, care se sfărâmau când mușcam, și lapte cu ciocolată sau smoothie cu căpșuni. În vacanțe, când era ceva de sărbătorit, mergeam la un restaurant fast-food și beam shake-uri atât de consistente și în pahare atât de mari, că îmi țineau de foame o veșnicie. Eram mofturos la mâncare și pipernicit pentru vârsta mea, așa că părinții au renunțat să-mi mai pună limite legate de ceea ce mâncam. Pe atunci, telefoanele mobile și internetul nu existau încă peste tot. Petreceam ore întregi cutreierând codrii copilăriei mele, cotloanele liniștite din afara și dinăuntrul casei, prins în realitatea vieții, dar izolat de restul lumii în orașul nostru adormit. Știam puține despre modul în care era pregătită și de unde provenea mâncarea din farfuria mea sau ce însemna pentru sănătatea mea. Și nu aveam acces facil la informațiile care puteau să rezolve acest mister — să descopăr trecutul, ca să înțeleg prezentul.

Pe parcursul anilor, mâncarea noastră s-a schimbat. În anii 1980, alimentele integrale au început să dispară de pe rafturile magazinelor. Suprafețele supermarketurilor s-au redus, în timp ce culoarele centrale s-au mărit. Industriile profitaseră de era nutriționismului post-McGovern, creând mii de produse procesate, care conțineau doar câțiva nutrienți „dăunători" — precum

Scanned with OKEN Scanner

grăsimile saturate — și mulți „benefici“ — precum vitaminele. Produsele cu un conținut redus de grăsimi s-au înmulțit: biscuiți SnackWell, prăjituri Entenmann, chipsuri de cartofi cu olestra*, shake-uri SlimFast și multe altele. Deși oamenii evitau grăsimile saturate, nu consumau, de fapt, *mai puține* grăsimi per total, ci doar un procentaj mai mic de grăsimi față de carbohidrații rafinați. Industriile cu campanii de marketing excepționale au înlocuit grăsimile saturate cu alte tipuri de grăsimi, precum uleiurile vegetale parțial hidrogenate, pline de grăsimi trans, cu zahăr și sare din belșug. Produsele simple, care aveau doar câteva ingrediente — pâine sau iaurt, de exemplu —, conțineau acum liste lungi de aditivi. Chiar nu credeam că aceste alimente erau mai bune pentru noi decât preparatele proaspete, realizate din ingrediente integrale. Dar erau mai delicioase, mai convenabile și păreau să fie în acord cu recomandările alimentare ale guvernului — prin urmare, cât de rele puteau să fie? Între timp, un val de cazuri de obezitate avea să apară în Valpo și cam în toată țara, iar incidența bolilor inflamatorii cronice a continuat să crească.

Procesarea alimentelor are loc în etape. Măcinarea și rafinarea orezului brun duce la obținerea orezului alb, care a pierdut niște fibre și multe vitamine și minerale, dar păstrează o asemănare cu forma originală. Pe de altă parte, îndepărtarea plevei și a germenilor boabelor de grâu — înainte de a le măcina și de a le transforma într-o făină deschisă la culoare, folosită pentru patiserie — sau extragerea cristalelor pure și aurii din trestia-de-zahăr transformă complet aceste alimente. Cea mai profundă metamorfoză se remarcă

* Înlocuitor de grăsimi, denumit după numele brandului care l-a produs — Olean. (*N.t.*)

Scanned with OKEN Scanner

în cazul produselor industriale extrem de procesate, care sunt realizate din derivați și extracte din alimentele integrale — precum o cantitate uriașă de zahăr, carbohidrați rafinați, sare și grăsimi —, dar și aditivi, care fac ca mâncarea să arate mai bine, să miroasă mai bine și să aibă un gust mai bun. Aceste alimente sunt realizate cu multe eforturi, ca să creeze dependență și să declanșeze inflamație, crescând rapid valorile glicemiei și ale insulinei, înainte de a declanșa o scădere abruptă a lor, ceea ce duce la o foame de necontrolat; astfel, companiile de alimente procesate sunt cele mai profitabile din lume. Alimentele procesate sunt dăunătoare pentru sănătatea umană. Studiile demonstrează că acestea cresc riscul de a te îmbolnăvi sau de a muri din orice cauză.[10]

Un îndulcitor cunoscut drept sirop de porumb bogat în fructoză, un ingredient obișnuit în toate tipurile de alimente procesate, era, adeseori, prezent în cadrul meselor mele din copilărie. Siropul de porumb bogat în fructoză este produs prin zdrobirea boabelor de porumb la moară, pentru a obține mălai, și transformarea acestuia într-un lichid vâscos cu ajutorul enzimelor create în laborator. Zahărul de masă sau sucroza (care este compusă din molecule de glucoză și fructoză) și siropul de porumb bogat în fructoză sunt două tipuri de zahăr adăugat folosit în dieta occidentală. Ambele sunt proinflamatorii, dar siropul de porumb bogat în fructoză este mai dulce și mai ieftin. Și, spre deosebire de glucoză, fructoza nu suprimă hormonii care dau senzația de foame și nici nu stimulează insulina. Putem să bem doze întregi de băuturi carbogazoase sau să mâncăm pungi întregi de covrigei fără ca măcar creierul nostru să conștientizeze acest lucru, împiedicându-ne astfel să ne simțim sătui.

Scanned with OKEN Scanner

Băuturile pentru sportivi și sucurile de fructe conțin din plin sirop de porumb bogat în fructoză și alte zaharuri adăugate. La bâlciuri, acestea din urmă se găsesc din abundență în gogoși și în vata de zahăr, ascunzându-se în aluat sau în uleiul lipicios care ne rămâne pe mâini și ajunge în stomac. Transformă cerealele pentru micul-dejun în dulciuri. Se găsesc în multe alimente sărate precum ketchup, sos de roșii și sosuri pentru salate. Nimic din istoria evoluției noastre nu ne-a pregătit pentru acest atac al zahărului asupra vieții moderne.

Spre deosebire de siropul de porumb bogat în fructoză, coceanul de porumb fiert, pe care fratele meu obișnuia să-l cumpere de la o fermă din apropierea casei noastre și să-l mănânce după școală, poate fi o gustare sănătoasă. La fel și popcornul simplu, cu puțină sare — o gustare importantă în istoria orașului Valpo. Orville Redenbacher, „regele popcornului" din America, locuia în Valpo de zeci de ani, construindu-și viața, muncind și visând, în timp ce încerca diferite soiuri hibride de porumb în căutarea grăunțelor perfecte, care să sară așa cum trebuie. Cu bretelele sale roșii și cu un papion mare, a devenit imaginea popcornului pentru microunde, care se putea găti acasă, un lucru extraordinar pentru brandul său. În cadrul Festivalului Popcornului, un festival animat, organizat anual în Valpo, inițial în onoarea lui Redenbacher (a participat la festival în fiecare an până în 1995, când a murit), reginele balurilor defilau în care alegorice elaborate, iar oamenii se bucurau de popcorn, de spectacol, de produsele meșteșugarilor și de multe altele.

Pe lângă faptul că sunt pline de calorii goale și nesănătoase și că le lipsesc fibrele și alți nutrienți importanți, produsele procesate conțin și aditivi, care

Scanned with OKEN Scanner

sunt pro inflamatori de-a dreptul. De exemplu, scopul îndulcitorilor artificiali este să îndulcească, fără să adauge calorii. Din moment ce abia se pot absorbi în circulație, nu ar trebui să crească nivelul glicemiei. Dar, deși îndulcitorii artificiali nu ajung în sânge, întâlnesc în mod inevitabil bacteriile intestinale. Studiile arată că îndulcitorii artificiali induc schimbări în microbiom, care stimulează inflamația[11] și cresc rezistența la insulină[12]. De asemenea, dezvoltă o dorință pentru alimentele extrem de dulci.

Emulsifianții, sau molecule de tipul detergenților care sunt adăugate în majoritatea alimentelor procesate, prelungesc termenul de valabilitate și îmbunătățesc textura acestor produse. Emulsifianții obișnuiți precum carboximetilceluloză, polisorbat-80, maltodextrină și caragenan mențin înghețata și untul de arahide legate și cremoase, conferă o textură mai gustoasă biscuiților și prăjiturilor și ajută la legarea uleiului și a oțetului în sosurile pentru salată. Dar emulsifianții pot să nu interacționeze prea bine cu bacteriile intestinale, afectând sistemul imunitar.

Într-un studiu din 2015, publicat în *Nature*, cercetătorii care studiau microbiomul au descoperit cum consumul de carboximetilceluloză și de polisorbat-80 timp de câteva săptămâni — în dozele estimate a fi consumate de o persoană obișnuită — a produs inflamație la șoarecii sănătoși[13], modificând nu doar tipul bacteriilor intestinale, ci și locul în care trăiau și modul în care se comportau. Șoarecii cărora li se administraseră emulsifianți aveau mai multe specii bacteriene proinflamatorii și mai puține specii de bacterii antiinflamatorii, cu o reducere a diversității bacteriene per total. Mai multe bacterii au început să treacă prin peretele intestinal, reducând concentrația de mucus, în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

gazda consuma alimente cu textură grasă. Inflamația ascunsă s-a răspândit prin intestinele acestor șoareci. Au devenit lacomi, au luat în greutate și le-a crescut glicemia, caracteristici ale sindromului metabolic, care prognozează boli inflamatorii cronice precum diabetul zaharat și afecțiunile cardiovasculare. Niște șoareci crescuți în mediu steril au primit un transplant de fecale provenit de la acești șoareci, iar odată cu fecalele au fost transferate și microbiomul proinflamator, inflamația de nivel scăzut și sindromulul metabolic. În cazul șoarecilor care erau susceptibili din punct de vedere genetic să dezvolte inflamație intestinală, carboximetilceluloza și polisorbatul-80 au indus inflamație intestinală semnificativă, evidentă — un lucru obișnuit pentru pacienții cu boală inflamatorie intestinală, ca Olivia. Studiile de laborator desfășurate pe țesut intestinal uman au descoperit că emulsifianți precum polisorbat-80 și maltodextrină ajută bacteriile invazive — considerate a avea un rol în bolile inflamatorii intestinale — să treacă prin peretele intestinal, în timp ce unele plante care conțin fibre solubile[14] — precum bananele de gătit sau broccoli — previn acest efect.

Industrializarea mâncării a luat naștere în America, unde principalele dificultăți de-a lungul istoriei au fost cum să hrănești o populație tot mai mare și să transporți alimente pe teritoriul unei țări în expansiune. Marketingul, lobby-ul și diverse scăpări ale reglementărilor guvernamentale au dat naștere unor alimente ieftine, convenabile și extrem de procesate. În ziua de azi, la fel ca în anii 1990, aceste alimente proinflamatorii reprezintă o parte substanțială din dieta occidentală, care continuă să se răspândească în jurul lumii odată cu globalizarea, înlocuind preparatele tradiționale în economiile aflate în creștere.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimele decenii, numărul aditivilor din industria alimentară americană a ajuns la peste 10 000, majoritatea introduși prin lipsa de reglementare permisă de GRAS. Mai mult de 99% dintre aceste substanțe nu au fost studiate, iar studiile relevante realizate pe oameni lipsesc adeseori. Când sunt testate, se folosesc, în general, modele animale pentru a depista toxicitatea ridicată sau riscul de cancer. Însă acest tip de cercetare nu identifică mereu efectele subtile, dar costisitoare, asupra bacteriilor intestinale și inflamația ascunsă.

Alimente complet diferite de tot ce a consumat corpul uman de-a lungul evoluției sale sunt adeseori considerate nedăunătoare până la proba contrarie. Această practică este opusă abordării precaute cu care sistemul imunitar abordează mediul. Acesta oscilează între toleranță și atac, fiind ghidat de o înțelepciune născută din nenumăratele interacțiuni dintre alimente și agenții patogeni de-a lungul mileniilor, o reflexie a unei înțelegeri mai ample: aceea că limbajul este esențial pentru transformarea hranei în energie, a științei în politică, a retoricii publice în adevăruri individuale. O mică schimbare a stilului, o ușoară reformulare, o traducere nepotrivită a unei fraze — precum adăugarea câtorva atomi de hidrogen într-un ulei vegetal —, poate avea efecte catastrofale, de durată.

Sistemul imunitar reacționează la dieta occidentală, încărcată de alimente de origine animală, zahăr, sare, carbohidrați rafinați și alimente procesate, ca și cum acestea ar fi un agent patogen dăunător. Studiile pe modele umane și animale deopotrivă au demonstrat că această dietă poate activa în mod direct sistemul imunitar[15], stresând celulele din organism și declanșând un răspuns agresiv din partea macrofagelor și a altor celule imunitare, ceea ce determină secreția excesivă

Scanned with OKEN Scanner

de citokine proinflamatorii și a unei cantități mai mici de citokine antiinflamatorii. Dieta occidentală poate să altereze în mod irevocabil celulele normale, generând molecule pliate și plasate greșit, disfuncții mitocondriale, celule senescente și alte dezechilibre nedorite, care pot cauza inflamație. Poate să grăbească degradarea telomerilor[16], structurile care protejează cromozomii ca să nu se degradeze. Telomerii sunt esențiali pentru o viață lungă și sănătoasă. Mai multe studii au asociat dietele bogate în fibre cu telomeri mai lungi[17] și cu un nivel mai mare de telomerază, enzima care reface telomerii.

Dieta occidentală este corelată cu modificarea expresiei genelor proinflamatorii și a nivelului markerilor de inflamație, precum PCR și IL-6 din sânge. Prin expuneri repetate, sistemul imunitar poate să-și *amintească*[18] o dietă nocivă și să reacționeze mai agresiv față de aceasta dacă o întâlnește ulterior. Memoria imună înnăscută, care s-a dezvoltat pentru adaptarea reacției la agenții patogeni, este activată și de alți factori declanșatori, precum alimentele și metaboliții bacterieni. În cazul șoarecilor, dieta occidentală modifică expresia genelor din macrofage astfel încât să producă răspunsuri inflamatorii mai puternice la toate tipurile de stimuli, o tendință care persistă timp de multe săptămâni după ce șoarecii respectivi revin la o dietă normală.

O dietă occidentală își exercită, de asemenea, influența asupra bacteriilor intestinale.[19] Bacteriile intestinale sunt înfometate, astfel că li se schimbă comportamentul, iar unele specii sunt eliminate complet. După cum sugerează studiile pe animale, aceste extincții pot fi transmise copiilor gazdei și persistă chiar și când generațiile mai tinere își îmbunătățesc dieta. Lăsate fără fibre pentru o perioadă scurtă sau

Scanned with OKEN Scanner

lungă, bacteriile aderă mai mult de stratul de mucus al barierei intestinale, hrănindu-se cu glucidele din compoziția acestuia și, prin urmare, subțiindu-l, forțând sistemul imunitar să reacționeze. Ele exprimă unele molecule proinflamatorii precum lipopolizaharidele, ceea ce duce la un ciclu insidios al inflamației ascunse, un intestin permeabil și un microbiom inflamator, alterat. Persoanele obeze tind să aibă niveluri relativ ridicate de lipopolizaharide și de citokine proinflamatorii precum TNF-α și IL-6 în circulație.

Când fosta mea colegă, Carrie, a venit să-mi ceară sfatul cum să piardă în greutate, dilema ei nu era legată doar de aspectul fizic și de voință, ci de ceva mult mai explicit: inflamația cronică, ascunsă, declanșată de grăsimea în exces și de bacteriile din intestinul său. Aceasta alterase metabolismul hormonal și legăturile dintre bacteriile intestinale și creier, motiv pentru care Carrie nu se simțea niciodată sătulă, și îi accentuase nevoia de alimente dulci, sărate și grase — cu multe calorii și puțini nutrienți —, specifice dietei occidentale. Astfel, Carrie acumula și mai multă grăsime proinflamatorie. Bacteriile disbiotice au modificat exprimarea genetică, în acest fel crescând tendința de a lua în greutate, și au extras calorii suplimentare din alimentație. Încurajate de lipsa diversității speciilor bacteriene din intestin, bacteriile disbiotice au alocat și mai multă energie pentru manipularea obiceiurilor alimentare ale lui Carie, în loc să concureze cu alte bacterii. Carrie era prinsă într-un cerc vicios, cam ca șoarecii lui Cani, în timp ce alimentația, bacteriile intestinale și inflamația colaborau pentru a o menține bolnavă.

***

Scanned with OKEN Scanner

Departe de lumea occidentală, în timp ce McGovern se gândea cum să reformeze politicile pentru ca americanii să mănânce mai sănătos, generațiile anterioare din familia mea avuseseră o alimentație mult mai sănătoasă decât cea din copilăria mea. În vara anului 1971, la scurt timp după ce prima femeie prim-ministru din India fusese realeasă, mama, care pe atunci avea 15 ani, și-a imaginat cum mergea pe bicicletă pe drumurile nepavate din orașul ei, cu vântul bătându-i în față și potolind căldura dogoritoare, în timp ce trecea pe lângă vânzătorii ambulanți, muncitorii care tăiau blocuri de piatră și templul ei preferat. Dar în satul ei de fermieri din Andhra Pradesh, un stat de coastă din sudul Indiei, acest vis era imposibil. Bicicletele erau bunuri rare, destinate doar băieților și bărbaților. Într-un district în care fermierii se confruntau cu culturi neroditoare, multe datorii, inundații, lipsa apei potabile și fiice necăsătorite, norocul și munca grea l-au ținut pe bunicul meu pe linia de plutire. Muncea din greu cele câteva hectare de pământ negru, bogat, irigat de apa provenită de la un râu din apropiere, ara pământul cu boii și cultiva leguminoase, orez, mei, sorg, cartofi dulci, ardei și o varietate de alte legume. În ciuda tuturor dificultăților, reușea să-și hrănească întreaga familie, formată din nouă membri. Copil fiind, mama a învățat să vorbească *telugu*, limba oficială a statului. Această limbă cu tonurile sale vioaie, melodioase, în care aproape fiecare cuvânt se termina cu o vocală, i-a făcut pe exploratorii din secolul al XV-lea[20] să o declare „limba italiană a estului". Mama nu avea să-și exprime vreodată mai bine toate gândurile și emoțiile, și nuanțele acestora, decât în limba natală.

Mama își petrecea zilele într-o casă construită din lut și bambus. Turna apă luată din iazurile și puțurile

Scanned with OKEN Scanner

din apropiere în cazane uriașe de aramă, care serveau drept sistem natural de purificare. Aprindea fitilul lămpilor cu gaz, protejat de cilindri de sticlă. Aducea bețe și paie ca să facă focul într-o sobă mică, tradițională, făcută din pământ și învelită cu lut și balegă de vacă. Stând lângă această sobă împreună cu mama și surorile sale, a învățat cum să gătească ca o expertă alimentele provenite de la ferma tatălui său. Preparatele inflamatorii din dieta occidentală îi erau necunoscute, inclusiv alimentele procesate.

Gătea curry din vinete, bame, dovleac și tigvă lunguiață și amăruie. Gătea orezul aproape intact, după ce îl decortica, evitând efectele negative ale rafinării. Măcina de mână boabele de mei, sorg și linte, lăsând aluatul la crescut câteva zile înainte de a face *dosa* — niște turte asemănătoare cu clătitele — umplute cu ceapă condimentată, chiftele de *idli* din orez și linte, servite cu sos *chutney* din lapte de cocos. Pregătea o mulțime de supe de legume sau *daal*, condimentate cu usturoi, ghimbir, curcuma și frunze parfumate de curry și de piper proaspăt culese de pe câmp. Mama folosea frunzele legumelor populare la acea vreme, preparând sosuri *chutney* din *gongura* sau condimentând puțin și zdrobind frunzele verzi de amarant. Acest limbaj al ei — exprimat prin mâncare — era împărtășit și înțeles în multe alte părți ale lumii. De fapt, era o altă transpunere a observațiilor lui Keys din mediul rural al regiunii Napoli, o modalitate de a mânca în concordanță cu preferințele sistemului imunitar.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

Mangiafoglia

În anii 1950, Keys a dus câteva luni o viaţă liniştită în regiunea mediteraneeană. Mâncarea l-a fascinat şi i-a schimbat cursul vieţii şi al carierei sale ştiinţifice, făcându-l să treacă la acţiune după ce s-a întors în America şi să revină în Napoli câţiva ani mai târziu. Dar dieta mediteraneeană tradiţională, bogată în nutrienţi benefici şi alimente integrale, avea să fie greu de replicat în America. Cercetările ştiinţifice legate de nutriţie, care de-a lungul timpului se dovediseră greu de realizat şi de interpretat, aveau să reprezinte un subiect controversat, mesajele sale despre cum să mănânci ca să fii sănătos fiind adeseori confuze.

În Napoli, penele frecvente de cauciuc şi alte probleme pe care Keys le-a avut cu maşina pe drumurile dificile din acea vreme nu l-au făcut să-şi piardă entuziasmul. A descoperit multe lucruri de care să se minuneze, în afară de grăsimile „bune“ pe care le

Scanned with OKEN Scanner

consumau localnicii, printre care o mulțime de leguminoase, multe produse proaspete și o varietate de cereale integrale, inclusiv „o pâine mult mai închisă la culoare și mai sățioasă“[1] decât versiunile americane, o pâine care era întâlnită mai ales în zonele rurale, „rotundă și care cântărea mai bine de două kilograme“. Pâinea era coaptă peste noapte și ajungea în brutării „caldă încă și mirosind puternic, înainte de ora opt dimineața“[2]. Cafeaua era mereu tare și proaspătă, făcută din „boabe măcinate pe loc“[3]. În toate barurile și restaurantele se găseau espressoare, iar laptele lipsea, în general, din cafea și ceai. Localnicii nu erau uniți doar de iubirea pentru cafea, ci și de afinitatea pentru apă minerală, singura sursă de hidratare pe parcursul unei mari părți a istoriei umane, o băutură esențială, care ajuta la combaterea inflamației prin păstrarea în formă a celulelor și organelor și prin eliminarea toxinelor din corp.

În timp ce străbătea zonele rurale din Napoli încercând preparate din bucătăriile locale, Keys i-a văzut pe bucătari cum măcinau singuri nucșoara și foloseau bucăți de scorțișoară și cuișoare întregi în locul condimentelor uscate, sub formă de pulbere. În bucătăria adevărată, inclusiv piperul negru era proaspăt măcinat. Bucătarii adunau ierburi aromatice sălbatice de pe marginea drumurilor sau mergeau în magazine în care găseau ierburi proaspete: busuioc, mentă, hasmațuchi, tarhon, rozmarin, pătrunjel și țelină — crescute mai degrabă pentru arome, decât pentru textură sau aspect — și multe ierburi sălbatice aromatice, cu denumiri care nu apăreau în niciun dicționar de botanică. Aceste ierburi, denumite colectiv *odori* în italiană, erau responsabile, în mare parte, pentru savorile caracteristice ale preparatelor mediteraneene.

Scanned with OKEN Scanner

Napolitanii descojeau și fierbeau roșiile, transformându-le în sos, sau le tăiau crude, adăugând oțet sau zeamă de lămâie peste ele. Keys a observat că, în orice parte a Mediteranei, să gătești fără să folosești roșii era ceva inimaginabil. Localnicii erau generoși și cu usturoiul și ceapa și aduceau la viață primăvara și toamna ciupercile sălbatice — inclusiv ciupercile *boletus*, cu pălăria ca un burete — înmuindu-le bine. Ciupercile, usturoiul și ceapa sunt alimente prebiotice benefice bacteriilor intestinale. Nu doar că stimulează imunitatea și previn infecțiile, dar descurajează și inflamația cronică. Studiile clinice pe oameni au arătat că, prin consumul de ciuperci champignon, albe, ieftine și nepretențioase, crește concentrația de imunoglobuline IgA din salivă[4], anticorpi care împiedică pătrunderea toxinelor și a bacteriilor infecțioase în intestin, plămâni și alte mucoase din corp, și se află în salivă, transpirație și lacrimi. Chiar și ciupercile unicelulare — precum puțină drojdie inactivă, cu gust de brânză, presărată peste alte alimente — pot să reducă incidența infecțiilor respiratorii superioare[5].

Ciupercile sunt o sursă naturală de vitamina D, care este cunoscută pentru rolul său de a ajuta organismul să absoarbă calciul și să asigure dezvoltarea oaselor.[6] Dar vitamina D este implicată și în sănătatea sistemului imunitar. Joacă un rol important în imunitate, conferind corpului capacitatea de a lupta împotriva infecțiilor. Deficitul de vitamina D este asociat cu multe boli inflamatorii cronice, printre care obezitatea, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, bolile inflamatorii intestinale, scleroza multiplă, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos, cancerul de colon, cancerul de sân și cancerul de prostată. Receptorii pentru vitamina D, care exprimă multe gene relevante pentru imunitate

Scanned with OKEN Scanner

și inflamație, se găsesc în diferite țesuturi din corp — printre care în creier, inimă și mușchi — și în celulele imune. Vitamina D modulează activitatea macrofagelor, împiedicându-le să producă prea multe citokine proinflamatorii și induce apariția limfocitelor Treg.

Keys a fost uimit de multitudinea de lămâi, portocali și mandarini și de lăzile pline cu conopidă, salată verde și anghinare din camioanele fermierilor care se îndreptau spre piețe. Pe timpul verii și al toamnei, grămezi de roșii, ardei roșii și vinete erau agățate în balcoanele oamenilor sau prezente pe mese. Keys a consemnat toate legumele noi și de sezon, care erau aproape necunoscute în Statele Unite, precum *rapini* (*broccoli di rape*), fenicul, bob și zeci de verdețuri sălbatice culese, de obicei, de pe marginea drumului. „În țările mediteraneene, nicio masă principală nu este completă fără o mulțime de *dure* (verdețuri)“[7], a scris el. „*Mangiafoglia* este termenul italian pentru „a mânca frunze“ și este partea esențială din adevărata dietă mediteraneeană.“ Frunzele închise la culoare au unele dintre cele mai mari concentrații de antioxidanți din toate alimentele. Sunt o sursă bogată de numeroase vitamine și minerale care reglează sistemul imunitar, inclusiv vitaminele A, E, K și C, precum și de acid folic, magneziu și fier.

Keys se concentrase asupra unei categorii de alimente care erau deosebite nu doar pentru nivelul ridicat de fibre, vitamine și minerale care proveneau din plante întregi, ci și pentru o serie de substanțe necesare pentru supraviețuirea plantelor. Fitonutrienții sunt substanțe produse de plante, care le ajută să se ferească de prădători, agenți patogeni și chiar de razele puternice de soare. Ei reprezintă prima linie de apărare a plantelor, produși în mod laborios, cu un

Scanned with OKEN Scanner

consum mare de energie prețioasă, într-un organism fără un sistem imunitar complex. Mulți fitonutrienți sunt benefici pentru sănătatea noastră, combătând agenții patogeni, inflamația și bolile.

Legumele crucifere — care includ broccoli, kale, conopidă, varză, varză de Bruxelles, rucola și varză chinezească (*bok choy*) — sunt principala sursă de fitonutrienți[8] dintr-o clasă unică, numiți izotiocianați. Izotiocianații, produși ca să apere plantele, pot conferi protecție și persoanelor care îi consumă. Aceste molecule elimină toxinele, previn degradarea ADN și neutralizează celulele tumorale și agenții patogeni.

Cercetările arată că legumele crucifere conferă și o protecție puternică împotriva bolilor inflamatorii cronice.[9] Bacteriile joacă un rol important aici. În intestin, bacteriile se hrănesc cu legume crucifere și secretă enzime care activează izotiocianații.[10] Aceștia fermentează fibrele, fitonutrienții și alți nutrienți, creând acizi grași cu lanț scurt și mulți metaboliți unici, care ajută la apariția unor macrofage tolerante. Unii dintre acești metaboliți interacționează cu o moleculă specială[11], numită receptor pentru hidrocarburi aromatice, care se găsește în celulele sistemului imunitar și recunoaște antigenii existenți pe particulele alimentare, pe bacterii, precum și alți stimuli externi. Receptorul pentru hidrocarburi aromatice este un *hub* antiinflamator major care integrează semnale provenind de la particule alimentare și agenți patogeni, apoi determină reacții în lanț care influențează exprimarea genelor ce controlează inflamația și imunitatea. Ajută la modularea unui microbiom antiinflamator, întărește imunitatea și previne inflamarea și permeabilizarea peretelui intestinal (exprimarea receptorului pentru hidrocarburi aromatice este redusă la pacienții cu boli

Scanned with OKEN Scanner

inflamatorii intestinale). El este activat atât indirect — de bacterii și de metaboliții lor —, cât și direct, de componente specifice legumelor crucifere (și, în general, de polifenoli și de substanțe fitochimice).

Polifenolii sunt poate cei mai studiați fitonutrienți până în prezent. Influențează inflamația prin multiple căi de semnalizare.[12] Polifenolii, omniprezenți în plante și alimentele de origine vegetală, sunt responsabili pentru diferite caracteristici ale produselor proaspete, pentru gustul amărui al semințelor crude de cacao, al cafelei și al vinului roșu, dar și pentru aspectul fascinant al frunzelor de toamnă sau al florilor care atrag albinele. Quercentina din mere și din ceapă, hesperidina din citrice, resveratrolul din struguri (în coaja acestora se găsește într-o concentrație mai mare decât în vinul roșu), catechinele din ceaiul verde și antocianinele din plantele de culoare roșie, neagră, albastră și violet sunt doar câteva dintre numeroasele tipuri de polifenoli. Se găsesc în cereale integrale, leguminoase, nuci, semințe și produse din soia. Spre deosebire de deficitele de vitamine și minerale, nu a fost încă identificat un deficit de polifenoli. Dar acestea sunt molecule active biologic, având efecte puternice asupra sistemului imunitar. Studiile arată că alimentele de origine vegetală bogate în polifenoli tind să scadă nivelul markerilor de inflamație din sânge — printre care PCR — și să contribuie la prevenirea diferitelor boli inflamatorii cronice. Deși polifenolii abundă în legumele cu frunze de culoare verde-închis, fructele de pădure colorate și diferitele tipuri de ceai, condimentele și ierburile aromatice conțin unele dintre cele mai mari concentrații.

Polifenolii, care reduc eficient cantitatea de radicali liberi formați în plante în timpul expunerii lor la soare

Scanned with OKEN Scanner

puternic, funcționează similar în organismul uman, unde acționează ca antioxidanți eficienți și chiar activează capacitatea intrinsecă a organismului de a produce antioxidanți. Dincolo de rolul de a combate radicalii liberi, polifenolii reduc răspunsul imun exagerat prin reglarea unor proteine ca NF-kB, afectând genele, enzimele și citokinele proinflamatorii, printre care TNF-α, IL-1β și IL-6. Ei activează și factorii de transcriere a genelor antiinflamatorii.

Peste 90% dintre polifenoli ajung în colon, unde — la fel ca fibrele — acționează ca prebiotice. Ei sunt fermentați de bacterii, pentru a produce metaboliți benefici care alterează exprimarea genetică și modulează sistemul imunitar.[13] Stimulează dezvoltarea bacteriilor antiinflamatorii, precum anumite specii din genul *Clostridia*, *Lactobacilli* și *Bifidobacteria*, și s-a demonstrat că ameliorează endotoxemia după mese. Polifenolii sunt agenți antibacterieni puternici, păstrând controlul asupra germenilor patogeni atât la oameni, cât și la plante.

Keys a popularizat „dieta mediteraneeană" într-o carte de bucate publicată în 1959, pe care a scris-o împreună cu soția sa — *Eat Well and Stay Well*. Au prezentat clasei mijlocii din America *gnocchi*, *gazpacho* și *paella*, bazându-și rețetele și recomandările pentru un stil de viață sănătos pe călătoriile lor în Grecia, Italia și zona mediteraneeană a Franței și Spaniei. *Seven Countries Study* a oferit primele dovezi științifice pentru susținerea dietei mediteraneene, prima dietă antiinflamatorie prezentată în Statele Unite. În Karelia, Finlanda, politicile publice s-au schimbat în concordanță cu recomandările din cartea lui Keys. În timp, incidența bolilor cardiovasculare a scăzut cu 80%, iar speranța de viață a crescut cu mai mult de zece ani.[14]

Scanned with OKEN Scanner

Dar în America, nici măcar spre sfârșitul vieții lui Keys dieta mediteraneeană tradițională nu a reușit să fie aplicată cu adevărat. Pe parcursul anilor, Keys și soția sa, Margaret, au făcut vizite frecvente în Pioppi, un mic sat pescăresc din sudul orașului Napoli. Petreceau acolo cea mai mare parte a anului, fugind de iernile aspre din Minnesota. S-au mutat într-o vilă cu o terasă scăldată de razele soarelui, aflată la malul mării, și o grădină cu pomi fructiferi din familia citricelor, în care creșteau mandarini, piersici, peri, pruni, kumquat și chinotto — niște citrice din care se poate face o marmeladă delicioasă. La bătrânețe, când i-a fost tot mai greu să călătorească, Keys a renunțat la vilă și s-a mutat într-un cămin de bătrâni în Minneapolis. „Camera mea este plină de cărți pe care nu le pot citi“[15], scria el în ultimele luni de viață, când îi slăbise vederea. „Cuvintele sunt doar pete care strică pagina.“ A murit în 2004, cu puțin timp înainte să împlinească 101 ani.

În anii de după moartea sa, au apărut pe bloguri și în presă tot felul de povești revizioniste, care-i subminau munca. Ideea unei „diete mediteraneene“ care nu fusese niciodată implementată corespunzător în America a deviat mult de la tradiție — chiar și în zona Mediteranei — odată ce alimentele integrale, care altădată erau ingredientele principale, au ajuns să fie doar niște mici garnituri. Între timp, întrebarea extrem de simplă, care persista în rândurile publicului general, era una veche: știința nutriției putea să îndrume oamenii în mod corespunzător, referitor la alimentația recomandată pentru prevenirea sau tratarea diferitelor boli?

Într-o altă epocă, Keys și Yudkin adunaseră date referitoare la mortalitatea la nivel global din timpul și de

Scanned with OKEN Scanner

după cel de-Al Doilea Război Mondial. Keys a observat că numărul deceselor provocate de boli cardiace scăzuse semnificativ în timpul războiului, în perioadele în care fusese penurie de carne, lactate și ouă. Dar Yudkin a subliniat că și zahărul se găsea rar în timpul războiului. Alți cercetători au atras atenția asupra lipsei combustibililor, astfel că oamenii au inhalat mai puține noxe și au făcut mai multă mișcare — mergând pe jos sau cu bicicleta. Dintre acești factori, care păreau să fie asociați cu decesele provocate de bolile cardiovasculare, era vreunul care chiar cauza aceste afecțiuni? Cum era posibil ca studiile populaționale neclare să se transforme în recomandări pentru sănătatea indivizilor? Inclusiv deținerea unui televizor a fost corelată cu un risc mai mare de boli cardiovasculare, dar era ilogic să te gândești că un astfel de obiect putea să cauzeze înfundarea arterelor. Însă persoanele bogate, cu televizoare, aveau un acces mai bun la alimente de origine animală, la zahăr, țigări și automobile.

Epidemiologia, o ramură a medicinei care studiază răspândirea bolilor la oameni, încearcă să înțeleagă modul de corelare a expunerii la diverși factori cu apariția bolilor și să răspundă la întrebări care pot îmbunătăți sănătatea publică. În prima jumătate a secolului XX[16], știința nutriției se ocupase cu problema malnutriției și cu descoperirea diferitelor vitamine și minerale. Domeniul ei de studiu s-a extins odată cu dezvoltarea economică și cu producția crescută de alimente ieftine, în țările cu un nivel de trai ridicat, pentru a aborda amenințarea tot mai mare a bolilor cronice asociate cu alimentația. Studiul *Seven Countries*, care a contribuit la standardizarea metodelor de cercetare în domeniul nutriției, a pus capăt și inocenței intelectuale din acest domeniu, în momentul în care oamenii de știință au

Scanned with OKEN Scanner

intrat în dispute acide legate de veridicitatea legăturilor dintre dietă și diferite boli evidențiate de calcule matematice complexe.

Oamenii au subliniat că studiile observaționale, precum *Seven Countries Study*, nu puteau să *demonstreze* că alimentația cauza anumite boli. Pe de altă parte, o metodă de cercetare cunoscută sub denumirea de studiu randomizat controlat putea să facă acest lucru. În anii 1940, pe când apăreau noile antibiotice, iar medicii voiau să le folosească pentru a trata pacienții, statisticianul englez Bradford Hill a proiectat studiul randomizat controlat[17] pentru a le testa eficacitatea. Hill a propus ca pacienții să fie distribuiți la întâmplare, în grupul de tratament sau grupul de control, prevenind astfel orice subiectivism din partea medicilor, care ar fi putut afecta rezultatele studiului. Apoi subiecții primeau antibioticul sau o pastilă placebo, fără să știe ce li s-a administrat.

Studiile randomizate controlate au devenit standardul absolut pentru proiectarea unui studiu epidemiologic, metoda prin care oamenii de știință puteau să evalueze noile terapii fără nicio prejudecată. S-au integrat în educația medicală. Studiile randomizate controlate erau în special potrivite pentru studierea terapiilor medicamentoase, iar interesul pentru acestea a crescut odată ce industria farmaceutică s-a aliat cu instituțiile medicale. Spre deosebire de studiile observaționale, care puteau să ofere numai corelații, studiile randomizate controlate erau studii experimentale care puteau să demonstreze cauzalitatea.

Dar studiile observaționale, când sunt evaluate din perspectiva tuturor dovezilor legate de un subiect, pot oferi informații indispensabile, așa cum este cazul fumatului și al cancerului pulmonar. În anii 1950, un

Scanned with OKEN Scanner

american adult fuma, în medie, jumătate de pachet de țigări pe zi.[18] Companiile de tutun susțineau că fumatul ne putea ajuta să rămânem în formă, contribuia la o mai bună digestie și prevenea riscul unor boli.[19] S-au jucat cu ideea de a produce țigări cu arome de fructe pentru persoanele mai tinere. Mulți doctori fumau[20], iar la conferințele medicale se puteau găsi țigări care erau distribuite în mod gratuit.

În timp ce oamenii de știință dezbăteau posibilitatea ca alimentația să cauzeze anumite boli, păreri similare erau legate și de cancerul pulmonar. Tinerii rezidenți făceau în mod intuitiv[21] conexiuni între fumat și petele negre de pe căile respiratorii, dar ideea că fumatul putea să cauzeze cancer pulmonar părea absurdă. Epidemiologii susțineau că astfel de relații de tip cauză-efect nu aveau sens decât în cazul bolilor infecțioase, când un agent patogen cunoscut invada organismul, trecând de mecanismele imunitare de apărare și cauzând îmbolnăvirea gazdei. Afecțiunile cronice non-infecțioase, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și cancerul, erau prea complexe pentru a le putea identifica și studia cauza.

Hill a fost unul dintre cercetătorii care au început să studieze în mod sistematic factorii de risc pentru cancerul pulmonar. Împreună cu colegul său, medicul Richard Doll, a monitorizat obiceiurile legate de fumat și starea de sănătate a peste 40 000 de doctori.[22] Rezultatele conturate de-a lungul anilor, publicate în 1956, au indicat o puternică asociere statistică între fumat și cancerul pulmonar. Îngrozit de descoperire, Doll și-a aruncat toate țigările. Pe măsură ce se publicau studii observaționale suplimentare despre pericolele fumatului, companiile de tutun insistau că asocierea nu era sinonimă cu cauzalitatea. Instituțiile

Scanned with OKEN Scanner

de sănătate publică au sugerat moderarea fumatului, în loc de interzicerea acestuia.

Hill știa că era foarte greu — și iresponsabil din punct de vedere etic — să desfășoare studii randomizate controlate pentru a analiza legătura dintre fumat și cancerul pulmonar. Era confuz din cauza semanticii termenului „cauză", care făcea să fie respinse cu ușurință rezultatele studiilor observaționale. Ideea de cauzalitate a bolii îi aparținea lui Robert Koch, microbiolog din secolul al XIX-lea, care descrisese patru criterii pe care un agent patogen trebuia să le îndeplinească pentru a fi considerat cauza unei boli.* Hill considera că nu avea rost să regândească astfel de reguli pentru factori de risc și boli neinfecțioase, precum fumatul și cancerul pulmonar. Prin urmare, a decis că termenul de „cauză" trebuia regândit în contextul epidemiologiei.[23] A propus un set de principii pe care oamenii de știință le puteau folosi pentru a indica o relație de cauzalitate între expunere și îmbolnăvire.

Studiile au trebuit să demonstreze că această corelație era puternică și consecventă. În cazul fumatului și al cancerului pulmonar, studii realizate pe populații diferite au ajuns la aceeași asociere puternică. Expunerea trebuia să aibă loc înaintea efectului — cu cât era mai mare expunerea, cu atât erau mai dăunătoare rezultatele. Fumatul preceda cancerul pulmonar și, cu cât o persoană fuma mai mult, cu atât riscul de

---

* Dezvoltate în secolul al XIX-lea, cele patru criterii ale lui Koch au fost stabilite pentru a determina dacă un agent patogen poate cauza îmbolnăvirea gazdei: 1. Agentul patogen trebuie să fie prezent la animalele bolnave, și nu la cele sănătoase. 2. Agentul patogen trebuie să fie izolat din animalul bolnav. 3. Agentul patogen trebuie să fie capabil să transmită boala când este introdus într-o gazdă sănătoasă. 4. Agentul patogen trebuie să fie izolat din nou din individul bolnav și să corespundă cu agentul patogen original[24].

Scanned with OKEN Scanner

cancer pulmonar era mai mare. Corelația trebuia să fie specifică, dar să acționeze similar în situații comparabile. Consumul de tutun ducea la cancer de plămâni, locul din organism unde ajungea fumul, dar fusese, de asemenea, corelat cu cancere care se dezvoltau la nivelul cavității bucate și al esofagului. Hill a decis că o potențială legătură mecanicistă — *cum* ducea fumatul la cancer pulmonar — avea să fie utilă, chiar dacă era limitată de ceea ce se știa până la acel moment.

Experimentele fizice din laboratoarele pentru studierea organismelor vii, inclusiv studiile realizate pe animale — precum acoperirea șoarecilor cu gudron rezultat în urma arderii tutunului — se desfășurau într-un context complet separat de multitudinea de cifre abstracte cu care se confruntau epidemiologii și statisticienii. Dar Hill s-a gândit că puteau să explice fiabilitatea dovezilor epidemiologice, arătând cum se desfășura relația de tip cauză-efect la nivel biologic. A introdus ideea de „plauzibilitate biologică", explicând că posibilitatea unei relații de cauzalitate era amplificată de coerența dintre descoperirile făcute în laborator și cele epidemiologice. Cu cât o ipoteză îndeplinea mai multe criterii propuse de Hill, cu atât mai mult acea noțiune vagă de „cauză", provenind din domeniul epidemiologiei, putea să devină mai concretă, un adevăr puternic și care nu se baza pe influența și mecanismele unui studiu — sau ale mai multor studii —, ci pe o serie de ipoteze pe care fusese construit un cadru flexibil, care putea fi pus în aplicare în cadrul unor măsuri de sănătate publică. Însă, așa cum se preciza în raportul chirurgului general din 1964, a fost nevoie de mii de studii și de nenumărate decese până să se ajungă la un consens în cadrul comunității medicale, în privința corelației dintre fumat și cancerul pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile randomizate controlate nu sunt ideale[25] pentru multe dintre întrebările care apar în domeniul nutriției. Să ne imaginăm distribuirea la întâmplare a unui individ într-un grup cu anumite obiceiuri alimentare, față de cazul în care i s-ar administra sau nu un medicament în cadrul unui studiu clinic. Este imposibil să ascunzi natura tratamentului cu un preparat „placebo", iar etichetele generice — precum vegan, fără gluten, cu conținut redus de grăsimi sau cu conținut redus de carbohidrați — pot reprezenta diferite diete care ignoră proporțiile alimentelor integrale în alimentație și modul în care sunt pregătite, aspecte importante pentru inflamație și boală, inclusiv efectele asupra bacteriilor intestinale. În timp ce studiile randomizate controlate se desfășoară timp de câteva luni până la câțiva ani, influența unei anumite alimentații își poate demonstra efectele doar după o perioadă mai lungă de timp. De exemplu, anumite obiceiuri alimentare ale unui adolescent pot influența riscul de a dezvolta cancer la vârsta mijlocie. Un studiu randomizat controlat, desfășurat pe mai multe decenii, ar fi rămas fără finanțare sau ar fi devenit curând imposibil din punct de vedere etic.

Spre deosebire de multe medicamente care au drept țintă un singur sistem sau un singur mecanism fiziopatologic în cazul unor boli și determină rezultate semnificative, care apar într-o perioadă relativ scurtă, nutrienții se comportă mult mai discret, dar sunt implicați în nenumărate interacțiuni și într-o varietate de mecanisme din corpul uman, pe perioade mai lungi. Beneficiile oferite de un aliment simplu nu sunt reprezentate doar de calitățile sale intrinseci, ci și de alimentele pe care acesta le înlocuiește din dietă. Astfel, un ou poate părea sănătos atunci când este comparat

Scanned with OKEN Scanner

cu o gogoașă procesată, dar nu și atunci când stă lângă un bol cu ovăz integral. Grăsimile saturate sunt mai bune decât cele trans, dar nu mai bune decât grăsimile nesaturate de origine vegetală.

Întrucât știința nutriției se luptă cu metodologia imperfectă, este imperioasă nevoie ca oamenii de știință să pună întrebări sincere și utile. Principala importanță a studiului lui Keys, *Seven Countries Study*, s-ar putea să nu constea doar în legăturile dintre nutrienți și bolile cardiace, ci în ceva mult mai profund: afirmația lui că dieta influențează într-adevăr riscul de boli cronice, susținută într-o epocă în care majoritatea afecțiunilor erau considerate o consecință inevitabilă a îmbătrânirii.

Numeroasele studii în domeniul nutriției desfășurate până în prezent folosesc diferite metode. Experimentele realizate în eprubete și testele pe animale analizează mecanismele de acțiune și susțin plauzibilitatea biologică, chiar dacă nu pot să impună ce se va întâmpla cu oamenii în timp. Studiile randomizate controlate se folosesc împreună cu cele observaționale — precum *Studiul China* și *Nurses Health Studies* — care sunt predispuse la limitări legate de designul studiului, dar pot analiza populații întregi pe mai multe decenii, speranța de viață și chiar mai multe generații. Studiile intervenționale realizate pe oameni, din care lipsește grupul control, pot să ofere ocazional rezultate realiste uimitoare, care sunt importante nu doar datorită meritelor studiilor în sine, ci și datorită locului pe care îl ocupă în literatura de specialitate. Se obțin informații prețioase și din datele informale ale experienței clinice, precum și studiind istoria și evoluția umană.

Epidemiologia nutrițională, plină de conotații, ne îndepărtează de deliberările asupra alimentelor

Scanned with OKEN Scanner

dăunătoare sau care nu au niciun efect, în cel mai bun caz, și ne îndreaptă atenția asupra celor care pot să *vindece* în mod activ, echilibrând inflamația. Terapia, o ramură esențială a medicinei, a înflorit inițial pe teren empiric: observații întâmplătoare ne-au condus spre leacuri folositoare, majoritatea derivate din plante.[26] Medicina botanică, fitoterapia, este mai veche decât însăși omenirea, bazându-se pe molecule extrem de complexe, create de-a lungul evoluției. Dar e dificil să ne gândim să folosim arborii peruvieni *Chinchona* pentru a trata malaria, în loc să folosim chinină sintetică sau opiul produs din mac în loc de morfina din ziua de azi. Tendința istorică a omenirii de a distila și utilizarea produselor sintetice ne-au ajutat mult, ducând la dezvoltarea unor tratamente vitale puternice, precum vaccinuri, antibiotice, anestezice, chimioterapie, medicamente antiinflamatoare și imunomodulatoare. Să facem același lucru cu alimentele, prin izolarea nutrienților benefici din alimentele integrale și transformarea lor în suplimente, este un instinct adânc înrădăcinat — care adeseori dă greș. Unii nutrienți izolați se arată promițători în tratamente, îndeplinind, de exemplu, rol de agenți antiinflamatori, dar aceasta tinde să fie excepția, nu regula. Pe de altă parte, practica aparent banală de a adopta o dietă bazată pe alimente neprocesate influențează în mod frecvent inflamația, într-un mod în care medicamentele nu o fac. Mâncarea aflată la îndemână și lipsită de efecte nedorite poate fi un antidot puternic pentru natura schimbătoare a inflamației ascunse, căci nutrienții acționează sinergic de-a lungul numeroaselor căi metabolice pentru a modera cursul inflamației în timp. Anumite obiceiuri alimentare tradiționale în anumite părți în lume, precum dieta mediteraneeană,

Scanned with OKEN Scanner

contribuie la evidențierea potențialului terapeutic puternic al alimentației.

***

Dieta tradițională a locuitorilor din Okinawa l-a inspirat pe un tânăr și strălucitor chirurg să-și înlocuiască bisturiul cu o furculiță. În 1968, la scurt timp după ce petrecuse un an în Vietnam pe post de chirurg militar, Caldwell Esselstyn s-a alăturat echipei de chirurgie generală de la Cleveland Clinic. În 1985, după ce realizase numeroase operații, devenise din ce în ce mai îngrijorat de incidența tot mai crescută a principalelor boli cronice, precum bolile cardiovasculare și cancerul. În timp ce exciza tumorile pacientelor cu cancer de sân, se întreba de ce în anumite regiuni, precum zonele rurale din Japonia, exista o incidență atât de mică a acestor boli. Dar, când japonezele emigrau în Statele Unite, fiicele și nepoatele acestora dezvoltau același risc de cancer de sân precum americancele caucaziene — ceea ce amintea de observațiile lui Keys despre bolile cardiace ale imigranților japonezi.

De-a lungul anilor, pe măsură ce Esselstyn a analizat baze de date în căutare de informații despre dietă și starea de sănătate, a început să trateze pacienții cu boli cardiovasculare concentrându-se pe alimentația acestora, o traiectorie deosebită pentru cineva obișnuit să-și trateze pacienții apelând la bisturiu. La finalul secolului XX, în timp ce ideea inflamației ascunse existente în bolile cardiace începea să prindă contur, schimbările practice ale stilului de viață, recomandate de Esselstyn și de alți pionieri, au contribuit la combaterea acestei cauze.

Scanned with OKEN Scanner

Esselstyn a devenit obsedat de protejarea acestui strat unic și fragil de celule endoteliale din pereții interni ai arterelor care alimentau inima și creierul cu sânge. Celulele endoteliale lezate din cauza nivelurilor mari ale colesterolului LDL sau a altor factori de risc cardiovasculari se transformă în sedii proinflamatorii, recrutând celule imunitare și eliberând mediatori proinflamatori. Ele produc substanțe care determină constricția vaselor de sânge și nu mai secretă suficient oxid de azot.

Esselstyn le-a recomandat pacienților să evite alimentele procesate, carnea, lactatele, ouăle, carbohidrații rafinați, uleiurile și excesul de zahăr și de sare. A subliniat că experimentele pe oameni arătau că aceste alimente — în special cele de origine animală — determinau lezarea și inflamarea celulelor endoteliale, un efect care putea să dureze ore întregi, chiar până la următoarea masă. Și-a sfătuit pacienții să se concentreze pe alimentele care aveau să combată cel mai bine „focarul de inflamație“[27] din arterele lor și să redea celulelor endoteliale capacitatea de a produce oxid de azot, umplându-și farfuriile cu alimente integrale, precum frunze de salată, legume, fructe, leguminoase, cereale integrale și câteva linguriță de semințe de in zilnic. Recomandarea era similară dietei localnicilor din zona rurală a prefecturii japoneze Okinawa, unde se află unii dintre cei mai sănătoși și mai longevivi oameni de pe planetă timp de generații întregi. Locuitorii din Okinawa consumă, de obicei, frunze de salată, rădăcinoase, leguminoase, alimente integrale din soia și cereale integrale. Peste 96% din caloriile consumate de aceștia provin din plante, la care se adăugă câteva alimente de origine animală, zahăr sau uleiuri.

Cartofii mov și cei dulci sunt foarte consumați în dieta tradițională a localnicilor din Okinawa. Taifunurile

Scanned with OKEN Scanner

care afectau insulele distrugeau multe culturi, dar lăsau neatinși acești tuberculi. Cartofii dulci, considerați inițial mâncarea săracilor, fiind consumați de fermieri și de pescari, sunt bogați în nutrienți care controlează inflamația și asigură imunitatea, precum fibre, polifenoli, vitaminele C, E, B6 și folați. Reprezintă una dintre cele mai bune surse de betacaroten, un precursor al vitaminei A, care, asemenea vitaminei D, este importantă mai ales pentru sănătatea sistemului imunitar[28]. Coaja cartofilor poate fi chiar mai importantă decât ce se află în interior, iar intensitatea culorii unui cartof indică un procentaj mai mare de nutrienți. În cazul oamenilor, s-a demonstrat că, prin consumarea unui cartof mov[29] în fiecare zi, scade nivelul markerilor de inflamație precum PCR și IL-6. Cu toate acestea, în prefectura Okinawa de azi, unde disponibilitatea alimentelor de origine animală a crescut, iar locuitorii au început să adopte obiceiuri alimentare vestice, dieta tradițională a dispărut, împreună cu beneficiile aduse sănătății.

În 2014, Esselstyn a publicat rezultatele unui studiu de intervenție nutrițională în care au fost incluși aproape 200 de pacienți.[30] Toți sufereau de cardiopatie ischemică, mai puțin trei pacienți care aveau blocaje în arterele care duceau către creier sau la nivelul picioarelor. Aproximativ jumătate muriseră deja din cauza unui infarct sau a unui accident vascular cerebral. În cazul câtorva, prima sau a doua operație de bypass coronarian sau de angioplastie eșuase. În timpul unei operații de bypass coronarian, chirurgii reconectează arterele sau recoltează vene din picioarele pacienților pentru a crea vase care le ocolesc pe cele blocate. Printre tehnicile minim invazive folosite pentru a deschide vasele de sânge se află angioplastia și,

Scanned with OKEN Scanner

mai frecvente în ziua de azi, implantul de stenturi. Dar tratarea câte unui blocaj pe rând, într-o manieră clasică, pentru a combate o boală care se răspândește în corp, poate să nu ofere o soluție de durată. Prin urmare, este esențial să fie abordate cauzele principale ale bolilor cardiovasculare, printre care nivelul ridicat al colesterolului circulant și inflamația.

După implementarea unei diete bazate pe alimente integrale, Esselstyn a monitorizat acești pacienți timp de patru ani, în medie. Un procentaj încurajator de 89% dintre pacienți a urmat noua dietă. Valorile colesterolului au scăzut, iar durerile din piept s-au diminuat. Doar un pacient din acest grup s-a confruntat cu un eveniment cardiac corelat cu progresia bolii — un accident vascular cerebral —, având o probabilitate de recurență extrem de redusă, de 0,6%. În schimb, 62% dintre pacienții care nu au respectat dieta s-au confruntat cu cel puțin un eveniment cardiac, printre care infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte subită. Esselstyn a descoperit că respectiva dietă oprise progresia bolii inflamatorii, dar determinase și *reversia* acesteia în cazul unora: investigațiile imagistice au arătat că arterele coronare anterior obstruate prezentau mai puține plăci ateromatoase, redobândindu-și, parțial, structura din tinerețe.

***

Dietele specifice zonei Okinawa, Mediteranei și alte diete tradiționale sunt extraordinare nu doar pentru reducerea inflamației, ci și pentru rezoluția acesteia. Nutrienții interacționează sinergic pentru a determina rezoluția inflamației, antrenând celulele imunitare și bacteriile intestinale și participând la o varietate de căi

Scanned with OKEN Scanner

metabolice desfășurate în tot organismul. Rezoluția inflamației nu implică doar prezența acizilor grași de tip omega-3, ci și o varietate de substanțe care se găsesc în alimentele de origine vegetală. De exemplu, polifenolii stimulează activitatea genelor care determină repararea țesuturilor afectate. Cristalele galben-verzui de acid salicilic, pe care le-au extras cândva chimiștii din scoarța de salcie pentru a crea aspirina — unul dintre puținele medicamente antiinflamatoare moderne care nu reduc doar inflamația, ci și contribuie la rezoluția acesteia —, se găsesc în multe alte plante, conferindu-le protecție împotriva agenților patogeni și a factorilor de stres. Acidul salicilic este omniprezent în fructe și legume, dar cele mai mari concentrații se găsesc în condimente și ierburi aromatice precum chili, turmeric, boia de ardei și — una dintre cele mai bogate surse — chimion. Studiile demonstrează că persoanele care urmează dietele axate pe alimente neprocesate tind să aibă concentrații de acid salicilic[31], care circulă prin sânge, comparabile cu ale celor care iau zilnic o doză mică de aspirină — dar, spre deosebire de aspirină, nu au efecte secundare adverse cunoscute.

În zona sudică de coastă a Indiei, la mulți kilometri depărtare de cultura mediteraneeană și de cea din regiunea Okinawa, preparatele culinare ale mamei mele conțineau, de asemenea, plante, printre care un amestec de condimente și ierburi pline de polifenoli și alți nutrienți. Fructele copacului *Phyllanthus embica*, agrișele indiene, erau gustările ei preferate. Le mânca crude sau gătite, uscate sau în compot. Studiile clinice realizate pe oameni arată că agrișele indiene[32], care sunt pline de polifenoli și au o capacitate antioxidantă de 200 de ori mai mare decât afinele, scad valorile glicemiei și ale colesterolului LDL, îmbunătățesc

Scanned with OKEN Scanner

funcționarea vaselor de sânge și reduc în mod semnificativ inflamația — scad concentrația PCR la jumătate. De asemenea, întăresc imunitatea.

Pe lângă conferirea aromelor specifice unei culturi, condimentele au fost folosite de-a lungul istoriei și ca remedii și conservanți alimentari. Consumul de *chai*, ceaiul indian specific, cea mai populară băutură din India, este un ritual care trece dincolo de orice granițe, o practică zilnică în sate, mahalale și restaurante extravagante. *Chai* conține o mulțime de condimente — precum cuișoare, scorțișoară, cardamon și ghimbir — care modulează benefic sistemul imunitar.[33] Rădăcina dulce și înțepătoare de ghimbir a fost folosită încă din timpuri străvechi pentru a trata simptomele digestive. Ea calmează intestinele, reducând spasticitatea. Ghimbirul stimulează imunitatea și combate inflamația. Studiile realizate pe oameni indică utilitatea acestuia[34] pentru durerile musculare, artrită, diabet, obezitate, ficat gras, greață și chiar pentru dureri menstruale și migrene[35].

Unul dintre cel mai bine studiate condimente este turmericul, pe care îl cultiva și mama. Începea să sape ca să scoată tuberculii atunci când frunzele plantei începeau să-și piardă culoarea, îi usca la soare și îi măcina, transformându-i într-o pulbere cu un gust amărui, de pământ. Culoarea acestei pulberi provine de la curcuma, un polifenol care se găsește în turmeric. Deși turmericul are un istoric de uz medicinal de 4 000 de ani, abia în ultimele câteva decenii au apărut în literatura de specialitate mii de articole despre curcuma, inclusiv zeci de studii clinice realizate pe oameni de la începutul secolului încoace[36].

Curcuma inhibă multe căi metabolice inflamatorii[37], precum unele care reprezintă o țintă pentru

Scanned with OKEN Scanner

medicamente antiinflamatoare puternice — dar fără să fie raportate efecte secundare grave sau cazuri de deces. Previne activarea celulelor NF-kB și a ciclooxigenazei și suprimă unele citokine inflamatorii precum TNF-α, IL-1, IL-6 și IL-1β. Curcuma interacționează cu o gamă largă de celule, de la macrofage și alte celule imunitare la celulele hepatice, pancreatice, cardiace și țesutul adipos. Calmează inflamația în cazul unei serii de boli autoimune, precum poliartrita reumatoidă, bolile inflamatorii intestinale, psoriazisul și inflamația ochilor. Este promițătoare pentru tratamentul durerilor postchirurgicale și al osteoartritei, dar și pentru prevenirea sau tratarea problemelor de memorie, bolii Alzheimer și a cancerului. În cazul pacienților cu boli inflamatorii intestinale[38], curcuma ameliorează simptomele gastrointestinale subiective și inflamația intestinală evidentă, contribuind la tratarea crizelor și la reducerea ratei de recurență a bolii. Întărește bariera intestinală, prevenind pătrunderea metaboliților bacterieni dăunători în sânge. Descurajează extinderea agenților patogeni și a tumorilor în organism.[39]

Deși majoritatea studiilor au analizat suplimentele cu curcuma, studiile recente sugerează că turmericul întreg, din care s-a eliminat curcuma, continuă să prezinte o activitate antiinflamatorie puternică.[40] În cazul unei porții de curry cu o cantitate normală de turmeric, doar o parte din curcuma ajunge în fluxul sangvin, dar adăugarea unei mici cantități de piper negru (un condiment antiinflamator în adevăratul sens al cuvântului) crește biodisponibilitatea curcumei[41] cu 2 000%, o mărturie a importanței diversității în dietă. Condimentele promit beneficii care nu sunt proporționale cu eforturile depuse. Adăugarea unui vârf de praf de cuișoare sau de scorțișoară — două dintre cele

Scanned with OKEN Scanner

mai antioxidante substanțe naturale de pe pământ — în piureul de cartofi dulci sau în ceaiul fierbinte sau adăugarea de rozmarin, oregano sau ardei iute în supe poate spori efectul antiinflamator al preparatelor.

Un important efect terapeutic al dietelor specifice regiunii Okinawa și zonei mediteraneene și al altor diete tradiționale nu derivă doar din prezența fibrelor, ci și din faptul că acestea se găsesc în cantități mari și într-o diversitate pe măsură. Așa cum arată studiile, câteva săptămâni fără o dietă occidentală, respectiv cu o dietă constând în principal din plante, este o inițiere esențială, începutul unei transformări lungi și de durată a bacteriilor intestinale determinate de alegerile alimentare curente. O dietă care conține suficiente fibre provenind din alimente integrale modelează treptat microbiomul și selectează bacteriile care se specializează în fermentarea fibrelor, antrenând corpul să tolereze cantități mari de fibre. Stimulează însă și bacteriile intestinale existente să-și schimbe comportamentul, reducând inflamația. Într-adevăr, deși numeroase bacterii sunt capabile să fermenteze fibrele, producând acizi grași cu lanț scurt și alți metaboliți utili, adeseori nu li se dă ocazia de a face acest lucru.

La fel ca populațiile de vânători-culegători din vremurile străvechi, și populațiile de fermieri moderni cu o incidență scăzută a bolilor cronice — așa cum au observat Burkitt și O'Keefe — consumă cantități mari de fibre, în jur de 100 de grame pe zi sau mai mult. Cantitatea de fibre consumate le poate determina utilitatea. Burkitt și O'Keefe au recomandat, pe baza studiilor realizate pe oameni, cel puțin 50 de grame de fibre pe zi pentru a preveni apariția cancerului de colon. Dar, cu cât sunt prezenți mai mulți acizi grași, cu atât mai puternice sunt efectele acestora asupra sistemului

Scanned with OKEN Scanner

imunitar și a inflamației. Iar un intestin plin de acizi grași cu lanț scurt dezvoltă un pH mai scăzut, ceea ce inhibă creșterea bacteriilor proinflamatorii și posibil infecțioase precum *Salmonella* și *Escherichia coli*. Acizii grași cu lanț scurt pot, de asemenea, să inhibe în mod direct aceste tulpini.

Studiile arată că suplimentele din fibre nu reușesc să ofere aceleași beneficii în cazul oamenilor sănătoși, precum fibrele din alimentele integrale. Fiecare plantă conține fibre speciale, iar fiecare fibră poate hrăni una sau mai multe specii de bacterii intestinale, rezultând metaboliți benefici care încă nu au fost cercetați. Tribul Hadza din Tanzania, unul dintre ultimele triburi de vânători-culegători din lume, include sute de varietăți de plante[42] în dieta lor în fiecare an, inclusiv fructe de baobab uscate și tuberculi ai unor plante sălbatice, atât de bogați în fibre, încât sunt mestecați și apoi scuipați, în loc să fie înghițiți. Microbiomurile acestor indivizi sunt ecosisteme incredibil de diversificate și stabile, care pot face față atacurilor paraziților sau alimentației dependente de anotimpuri. Cei mai importanți factori în modularea unui microbiom antiinflamator — asociat cu sănătatea, și nu cu boala, precum imunitatea puternică — sunt cantitatea și diversitatea plantelor incluse în dietă.

Câteva studii nutriționale scoase din context pot să susțină aproape orice alegere alimentară. Dar totalitatea datelor, printre care dovezile din ce în ce mai numeroase legate de alimentație, bacterii intestinale și inflamație, oferă dovezi uriașe pentru următoarea ipoteză: o dietă diversificată, constituită în mare parte sau în totalitate din plante, este cea mai bună modalitate de a preveni — sau, în multe cazuri, de a trata — majoritatea bolilor inflamatorii cronice[43] cu care se confruntă

Scanned with OKEN Scanner

omenirea în ziua de azi. Astfel de obiceiuri alimentare pot să reducă, să inhibe sau chiar să producă rezoluția inflamației, în timp ce întăresc imunitatea.

Studiile realizate pe culturi celulare, pe animale și pe oameni de toate tipurile indică efectele proinflamatorii și antiinflamatorii ale unei mari varietăți de alimente. Grupurile de cercetare s-au folosit de acest corpus de studii[44] — având în vedere numărul și calitatea studiilor, pentru a acorda un anumit „scor" nutrienților, alimentelor și obiceiurilor alimentare, în funcție de cât de mare este probabilitatea de a împiedica sau de a stimula inflamația, pe baza markerilor obișnuiți din sânge precum PCR, IL-6, IL-1β, TNF-α și IL-10. Grăsimile saturate, carnea roșie și procesată și carbohidrații rafinați — toate prezente în dietele occidentale — primesc, în general, scoruri inflamatorii mari, care au fost asociate[45] cu sindromul metabolic, bolile cardiovasculare, accidentele vasculare cerebrale, diabetul zaharat, demența, bolile inflamatorii intestinale, cancerul și alte boli inflamatorii cronice. Pe de altă parte, printre alimentele cu scoruri antiinflamatorii semnificative se află vegetalele cu frunze verzi, fructele, legumele, condimentele, ierburile aromatice, ceaiurile, soia, cerealele integrale, leguminoasele, nucile și semințele. Polifenolii, carotenoizii și alți fitonutrienți care se găsesc în aceste alimente primesc tot scoruri antiinflamatorii mari, la fel și grăsimile nesaturate din plante — în special omega-3. Majoritatea sau toate aceste alimente și nutrienți se găsesc din belșug în dieta mediteraneeană, în dieta specifică regiunii Okinawa și în alte diete tradiționale din lume.

Studiile randomizate controlate[46] sugerează că o dietă compusă în mare parte din alimente de origine vegetală ajută la ameliorarea sau la vindecarea

Scanned with OKEN Scanner

unei serii de afecțiuni precum sindromul metabolic, obezitatea, diabetul zaharat și bolile cardiovasculare. Îmbunătățește compoziția microbiomului și reduce nivelurile markerilor de inflamație și cantitatea de colesterol din sânge. Studiile observaționale[47] în care au fost incluși peste un milion de oameni din toată lumea și care s-au desfășurat pe durata a zeci de ani asociază acest tip de dietă cu o incidență mai mică a bolilor inflamatorii cronice — printre care obezitatea, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, unele tipuri de cancer, răspunsul autoimun și afecțiunile neurodegenerative —, precum și cu un risc scăzut de deces din orice cauză. Acest domeniu va continua să se configureze în timp, pe măsură ce apar noi informații, o configurare ușoară, care se va baza pe beneficii și inovații treptate, și nu pe invenții senzaționale, care să încerce să ignore istoria și contextul actual.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

Un stil de viață sustenabil

Când a venit să mă vadă, Emily renunțase deja la covrigii ei preferați — multicereale, cu semințe de susan, usturoi și ceapă — de la patiseria de lângă bloc și la sendvișurile gata preparate, pe care le mânca frecvent la prânz în timp ce lucra la teza de disertație prin biblioteci și cafenele. A renunțat în mare parte la bere, biscuiți sărați și cereale și a început să gătească paste din leguminoase sau orez. Glutenul, susținea ea, o făcea să fie foarte împrăștiată și foarte obosită. Se confrunta cu dureri de cap și dureri vagi la nivelul abdomenului și oaselor și folosea des toaleta din cauza episoadelor de diaree.

Boala celiacă este o afecțiune autoimună în cazul căreia glutenul, o proteină care se găsește în cereale precum grâu, orz și secară, poate cauza inflamație intestinală care duce la diferite probleme în interiorul și în afara intestinelor, printre care dureri de stomac,

Scanned with OKEN Scanner

tranzit intestinal modificat, pierdere în greutate, deficit de vitamine și minerale, oboseală, erupții cutanate, osteoporoză, un risc crescut pentru unele tipuri de cancer și chiar simptome neurologice sau psihice. Emily nu avea boala celiacă. În sângele ei nu existau anticorpii specifici, iar țesutul intestinal era rozaliu și fără leziuni. Și așa cum indicau studiile, nu avea nici alergie tipică la grâu sau la alte cereale. Și atunci cine era responsabil pentru suferința ei — sau ce putea să i-o amelioreze?

Pentru a găsi răspunsul la întrebările lui Emily, a fost nevoie, pentru început, de o analiză detaliată a alimentelor integrale și a potențialului relativ proinflamator al acestora în comparație cu al altor alimente. Diferite diete antiinflamatorii pot exclude anumite tipuri de alimente vegetale, printre care cereale, leguminoase și solanacee precum roșiile, vinetele, ardeii și cartofii. Pentru majoritatea însă, aceste alimente, care se găsesc din belșug în dieta mediteraneeană și în alte diete tradiționale, nu sunt cu adevărat inflamatorii. În plus, modul în care preparăm și alegem plantele — inclusiv folosirea unor tehnici străvechi și puternice, precum fermentația — poate să ne influențeze toleranța față de acestea și relația dintre alimente, bacteriile intestinale și inflamație.

***

Așa cum a observat cândva Ilia Mecinikov, mâncatul este un act inflamator. El a scris că „în cazul oamenilor, la fel ca în cazul altor câteva mamifere, numărul celulelor albe din sânge crește un timp după mese“[1] și s-a întrebat dacă digestia alimentelor putea să fie tot un tip de infecție. O masă, orice masă, determină un

Scanned with OKEN Scanner

răspuns imun și inflamație, însă moderate. Acest fenomen relativ și trecător, o reacție adaptativă la una dintre cele mai primitive activități ale omenirii, este diferit de inflamația exagerată și persistentă — declanșată de anumite obiceiuri alimentare și alți factori de mediu — care duce la boli inflamatorii cronice.

Plantele, ca toate organismele, păstrează amprentele luptei lor pentru supraviețuire și reproducere de-a lungul evoluției, o ascensiune lentă și laborioasă spre perfecțiunea imperfectă. Lectinele, de exemplu, sunt proteine care se găsesc în cantități mici în majoritatea alimentelor, mai ales în cereale, leguminoase și solanacee. Deși unele lectine au evoluat pentru a apăra plantele de prădători și pot fi otrăvitoare în doze exagerate[2], în stare izolată, determinând un răspuns imun în cazul rozătoarelor, altele sunt, de fapt, antiinflamatorii și par promițătoare[3] în terapia cancerului sau în tratamentele tulburărilor gastrointestinale.

Dacă toate mesele stimulează inflamația, fie și puțin, și dacă niciun aliment nu este lipsit de compuși inflamatori, atunci trebuie să ne punem anumite întrebări: Cât de *multă* inflamație poate să declanșeze un anumit aliment și în ce context? Va provoca sau va reduce acesta inflamația cronică insidioasă? Ca să răspundem la aceste întrebări nu trebuie să luăm în considerare doar anumiți nutrienți, ci alimentele integrale, obiceiurile alimentare, selecția alimentelor și metodele de preparare a acestora. Trebuie să luăm în calcul și alți factori care țin de stilul de viață, ce pot să moduleze inflamația. Stresul cronic, de exemplu, poate să mascheze efectele benefice ale unei diete antiinflamatorii.

Șansele relativ mici ale alimentelor integrale de origine vegetală de a determina inflamație la indivizi

Scanned with OKEN Scanner

sănătoși sunt depășite de capacitatea lor puternică de a produce rezoluția inflamației. Astfel de alimente saturează corpul cu fibre, grăsimi benefice, vitamine, minerale și fitonutrienți precum polifenolii, toate implicate în nenumărate interacțiuni cu organismul și bacteriile din corp, pentru a influența inflamația.

Toate tipurile de studii, realizate pe oameni și pe animale deopotrivă, arată în mod clar că cerealele integrale — inclusiv cele care conțin gluten — și leguminoasele scad semnificativ riscul inflamației ascunse și al bolilor inflamatorii cronice. Studiile randomizate controlate arată că cerealele integrale și leguminoasele determină reducerea valorilor PCR și a altor markeri de inflamație.[4] Acestea conțin mai multe fibre decât multe fructe și legume și contribuie la un microbiom diversificat, stimulând înmulțirea bacteriilor benefice care produc acizi grași cu lanț scurt, în timp ce inhibă speciile bacteriene și activitățile proinflamatorii.

Leguminoasele, care conțin și mai multe fibre decât cerealele integrale, încetinesc pătrunderea moleculelor de glucoză în sânge în mod corespunzător, determinând creșteri abia sesizabile ale glicemiei. Lintea și năutul, două dintre cele mai antiinflamatorii leguminoase, sunt, de asemenea, unele dintre cele mai bine tolerate. Fasolea mung, un aliment de bază în bucătăria asiatică tradițională, pare promițătoare, în studiile inițiale, pentru calmarea inflamației și întărirea imunității.

Cerealele integrale și leguminoasele sunt pline de fitonutrienți, dintre care unii nu există în alte surse din alimentația noastră, precum și de o mulțime de vitamine și minerale care ajută la susținerea imunității și la reducerea inflamației ca, de exemplu, magneziul, zincul, seleniul și mai multe vitamine din grupul B,

Scanned with OKEN Scanner

printre care B6. Deficitele acestor nutrienți pot contribui la inflamația ascunsă și la bolile inflamatorii cronice. Solanaceele, care se găsesc în dieta mediteraneeană alături de cereale integrale și leguminoase, sunt preferabile pentru sănătatea sistemului imunitar. Studiile clinice realizate pe oameni indică faptul că roșiile, de exemplu, întăresc imunitatea și reduc inflamația de nivel scăzut din organism.[5]

Intensitatea și durata inflamației[6] postprandiale pot fi identificate în cadrul investigațiilor medicale. Studiile arată că, la câteva ore după un mic-dejun occidental obișnuit — un cârnat mic, ouă și o felie de brânză cu o chiflă unsă cu unt sărat —, inflamația de nivel scăzut face ravagii în corp[7], înfundând și lezând vasele de sânge și inflamând căile respiratorii. Multe componente ale acestei mese determină un răspuns violent din partea macrofagelor și a altor celule imunitare; printre acestea se numără: un exces de grăsimi dăunătoare, proteine de origine animală, endotoxine, carbohidrați rafinați, sare și o varietate de toxine care tind să se acumuleze în organismele care au scăpat de treptele inferioare ale lanțului trofic și sunt gătite la temperaturi ridicate. Iar, în cele din urmă, acel mic-dejun popular format din cârnați și ouă va ajunge în colon, unde va afecta bacteriile intestinale. Leziunile repetate vor încuraja dezvoltarea unui microbiom disbiotic, proinflamator și a bolilor cronice.[8]

Inflamația generată de mesele bogate în alimente integrale, spre deosebire de cele pline de alimente de origine animală și carbohidrați rafinați, este, în mod obișnuit, mai redusă și poate să dispară mai ușor, fără să producă leziuni în organism. De fapt, plantele pot ajuta la temperarea inflamației[9] declanșate de alte alimente. Dacă lângă cârnați și ouă prăjite în unt este

Scanned with OKEN Scanner

consumată și o cantitate mare de legume[10] — ardei, roșii și morcovi, așa cum s-a întâmplat într-un experiment —, acestea reduc puțin nivelul crescut al citokinelor proinflamatorii și gradul de lezare a endoteliului vascular. O jumătate de avocado lângă un burger[11] face același lucru. Un mix de condimente[12] — printre care turmeric, ghimbir, piper negru, curcuma, scorțișoară, coriandru și oregano — poate să scadă inflamația determinată de o cină formată din pui cu pesmet. Iar o mână de fructe de pădure sau de nuci[13] poate diminua inflamația cauzată de pâinea albă și de cerealele de mic-dejun ultraprocesate. Acest efect protector poate să dureze până la următoarea masă[14]: lintea consumată la micul-dejun poate să reducă glicemia crescută de carbohidrații rafinați consumați la prânz.

Cu toate acestea, o singură masă sănătoasă nu este suficientă. Structura generală a dietei joacă un rol esențial pentru capacitatea intrinsecă a organismului de a gestiona în mod adecvat inflamația, intensificând-o sau reducând-o, prevenind inflamația ascunsă și bolile cronice. După o masă identică, nivelurile inflamației pot varia semnificativ de la un adult sănătos la altul. De exemplu, când persoanele ale căror bacterii intestinale sunt hrănite exclusiv sau în mare parte cu componente de origine vegetală mănâncă o bucată de friptură[15], în corpul lor se poate produce sau nu o cantitate mică de trimetilamină N-oxid — substanța toxică produsă de obicei după consumul de carne — care activează macrofagele și alte celule imunitare și induce inflamație în tot corpul.

Modul de gătire a unui aliment poate să influențeze, de asemenea, inflamația și joacă un rol important în dezvoltarea bacteriilor care compun microbiomul. Grâul din covrigii și sendvișurile pe care le consuma

Scanned with OKEN Scanner

Emily este foarte îndepărtat de speciile preistorice. Alacul și grâul moale, cultivate pentru prima dată în urmă cu aproape 10 000 de ani, conțin mai multe fibre, carotenoizi și polifenoli și de aproape trei ori mai multe proteine față de grâul din ziua de azi, dar mult mai puțin gluten. Înmulțirea selectivă, modificările genetice și practicile agricole moderne au promovat grâul și alte cereale care se găseau din abundență, erau rezistente la pesticide și versatile. Dar acest lucru a venit la pachet cu o creștere a cantității de gluten, de inhibitori de amilază și tripsină — care protejează plantele de pesticide și de paraziți, dar pot și să activeze imunitatea înnăscută și să inflameze intestinele — și alte proteine, precum și noi produși chimici. Cerealele din ziua de azi sunt procesate rapid, trecându-se, în general, peste un proces important înainte de a fi gătite: fermentația.

***

Oamenii au pregătit și au consumat alimente fermentate încă din zorii civilizației. Înainte de apariția frigiderelor, a congelatoarelor sau chiar a gropilor cu zăpadă săpate în pământ de greci și romani, strămoșii noștri — mai ales cei care trăiau într-un climat tropical — fermentau alimentele ca să le păstreze în siguranță, să fie în stare bună și să le poată consuma. În aproape toate culturile străvechi, aceste transformări mitice ajutau mâncarea să nu se strice, fie că era vorba de berea egiptenilor, de *miso* și *natto* ale japonezilor sau de pâinea nedospită a galilor.

În 1856, Louis Pasteur a demonstrat că drojdiile vii din sucul de struguri transformau glucidele în alcool în absența oxigenului[16], un proces pe care el l-a numit

Scanned with OKEN Scanner

fermentație sau „respirație în absența aerului“[17].* A descoperit că unele bacterii puteau, de asemenea, să fermenteze alimentele, transformând glucidele în acid lactic, și astfel laptele în zer sau iaurt. Bacteriile au tendința de a descompune hrana, determinând putrezirea acesteia, dar prin manipularea bacteriilor care trăiesc în mod normal în alimente se poate conserva un preparat, modificându-i în mod radical gustul, aspectul și compoziția. Alimentele fermentate pot fi probiotice, introducând în intestin bacterii vii, benefice — și alimente mult mai nutritive. Microorganismele consumă glucidele și produc acizi, alcooli și gaze, inițiind procesul de digerare a hranei. Nu este nevoie decât de puțin efort pentru a le stimula această abilitate laborioasă: mărunțire, scufundare în apă, asistare și așteptare; câteva manevre simple, adeseori realizate în grabă, rețete nu foarte riguroase, dar care au rezultate extraordinare de fiecare dată.

La începutul secolului XX, alimentele fermentate au devenit moștenirea microbiană a lui Mecinikov. Munca sa legată de microorganisme a coincis cu punctul culminant al mișcării de „autointoxicare“, când câțiva medici europeni au început să vorbească, în termeni vagi, despre faptul că o digestie deficitară genera deșeuri intestinale toxice, care puteau să otrăvească întregul organism. Chirurgii, printre care și celebrul medic englez William Lane, îndepărtau în mod regulat colonul pacienților, pentru a trata această maladie. Dar Mecinikov considera că acest tratament era mai

* Două dintre cele mai obișnuite tipuri de fermentație sunt fermentația lactică și fermentația alcoolică. În cazul fermentației lactice, bacteriile transformă glucidele în acid lactic, procesul fiind întâlnit în alimente precum varză murată, *kimchi* și iaurt. În cazul fermentației alcoolice, drojdiile transformă glucidele pentru a produce etanolul care se găsește în bere, vin și alte alimente și băuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

îngrozitor decât boala în sine. Dacă era posibil să te îmbolnăvești când ingerai bacterii „rele", s-a gândit el, atunci și opusul putea să fie adevărat? Poate că soluția pentru a îmbunătăți digestia și echilibrul bacterian intestinal nu era bisturiul chirurgului, ci dieta, ingerarea de bacterii „bune".

Bacteriile de fermentare inhibă dezvoltarea celor care determină putrezirea alimentelor. Mecinikov a observat că acidul lactic omora bacteriile de putrefacție dintr-un recipient de laborator și s-a întrebat dacă bacteriile „bune" ar fi putut să le înlocuiască pe cele „rele" din intestinul cuiva. Sprintenii țărani bulgari, care trăiau mult și mâncau în mod regulat iaurt — un aliment absolut necunoscut la acea vreme —, i-au atras atenția. A izolat culturi pure dintr-o probă de lapte fermentat bulgăresc, printre care *Lactobacillus bulgaricus*, o specie care încă este folosită pentru a face iaurt în ziua de azi, și a constatat că bacteria avea un efect benefic asupra florei intestinale a șoarecilor.

Descoperirile lui Mecinikov, pe care inițial le-a prezentat doar sub forma unei ipoteze, au dus la o frenezie de relatări hiperbolice ale presei și au declanșat o cerere internațională pentru iaurt și culturile de lapte acru bulgăresc, care se vindeau sub formă de tablete, pulbere și fierturi — precursorii probioticelor moderne. Deși Mecinikov a respins adeseori afirmațiile exagerate provenite din faptul că cercetarea sa fusese folosită în alte scopuri, a ținut să-și apere ideile de bază despre alimentele fermentate și bacteriile benefice: „Poate că un cititor va fi surprins de recomandarea mea de a asimila cantități mari de bacterii, din moment ce convingerea generală este aceea că bacteriile sunt dăunătoare. Această convingere însă este greșită".[18]

Medici din toată lumea, inclusiv John Kellogg, au călătorit la Paris pentru a-l auzi pe Mecinikov vorbind despre laptele bătut. Dar Kellogg a îmbunătățit sfatul lui Mecinikov. El s-a gândit că iaurtul nu era singura sau principala metodă prin care puteau fi introduse bacterii benefice în intestin. Soluția consta într-o dietă vegetariană, care favoriza alimentele bogate în fibre. De asemenea, credea că modificările din flora intestinală puteau fi accelerate cu ajutorul clismelor prin care să se introducă bacterii intestinale benefice. Când teoriile lui Mecinikov despre flora intestinală au pierdut susținerea publică, în absența unor dovezi științifice solide, Kellogg a continuat să-și exprime susținerea, scriind că „întreaga lume trebuia să-i fie datoare lui Mecinikov“[19] deoarece descoperise că bacteriile intestinale trebuiau cultivate.

Oamenii din întreaga lume continuă să fermenteze aproape toate alimentele, inclusiv cereale, fructe, legume, leguminoase, lactate și carne. În Islanda, carnea de rechin este depozitată pentru luni întregi în gropi căptușite cu prundiș, la baza colinelor, pentru a prepara o specialitate tradițională numită *hakarl*. Bucătăria sud-indiană este plină de alimente din plante fermentate, multe apărute din necesități financiare și încurajate de clima extrem de caldă. În secolele XIX și XX, s-au dezvoltat noi metode de a păstra alimentele proaspete prin manipularea bacteriilor, printre care conservarea, refrigerarea, pasteurizarea și adăugarea de conservanți. Dar, spre deosebire de fermentație, aceste metode nu făceau alimentele mai sănătoase — ba, uneori, chiar contrariul.

***

Scanned with OKEN Scanner

Cercetătorul Justin Sonnenburg își fermentează, în mod regulat, unele alimente. Lasă aluatul pentru pâine la temperatura camerei câteva ore sau chiar câteva zile, până când acest aluat crește și face bule, apoi îl bagă în cuptor, unde într-un final se coace pâinea cu maia. Ceaiul vechi începe să scoată bule precum băuturile carbogazoase, transformându-se în *kombucha*. Aliniate de-a lungul blatului din bucătărie stau borcane cu varză tăiată și gogonele îmbibate în apă sărată și bacterii. Sonnenburg, care conduce Centrul pentru studierea microbiomului uman din cadrul Universității Stanford, analizează modul în care intervențiile nutriționale pot modifica bacteriile intestinale și sistemul imunitar. A devenit fascinat de bacteriile intestinale la sfârșitul secolului trecut, când acest domeniu era încă „ceva ciudat și frumos în biologie, dar încă nu era esențial și nici în centrul revoluției biomedicale“[20].

În cadrul unui studiu[21] din 2021, Sonnenburg și echipa sa au distribuit în mod aleator subiecții în două grupuri: unul care să urmeze o dietă bogată în alimente fermentate precum *kimchi*, *kombucha* și sucuri din legume fermentate timp de zece săptămâni și un grup de control, fără nicio dietă specială. Au colectat probe de sânge și de scaun de la subiecți înainte, în timpul și după această intervenție nutrițională. Întorși în laborator, au cercetat mai atent bacteriile intestinale. Cei care consumaseră alimente fermentate dobândiseră bacterii benefice, antiinflamatorii, precum cele din genul *Lactobacillus*, care se găsesc de obicei în astfel de alimente. Noi specii, inclusiv multe care nu erau asociate cu alimentele fermentate consumate, s-au dezvoltat în microbiomurile acestora, contribuind la o mai mare diversitate. Apoi Sonnenburg și echipa sa au realizat o analiză ambițioasă a sistemelor imunitare ale

Scanned with OKEN Scanner

subiecților, evaluând aproximativ 350 de parametri din fiecare probă de sânge, oferind un tablou multidimensional al statusului lor inflamator după introducerea schimbărilor din dietă și de la nivelul bacteriilor intestinale. Echipa lui Sonnenburg a măsurat nivelurile a opt citokine. Ei au colectat celule imunitare din sânge, în principal celule responsabile de imunitatea înnăscută, precum macrofagele, dar și limfocite B și T, și le-au transferat în plăci Petri pentru a le măsura potențialul inflamator: erau aceste celule răbdătoare sau se enervau repede? Până la finalul experimentului, persoanele care consumaseră alimente fermentate obținuseră rezultate bune la aceste teste, înregistrând un declin uriaș al markerilor de inflamație.*

Cum poate varza transformată în varză murată să calmeze inflamația? Când frunzele nu mai primesc oxigen și sunt înmuiate în saramură, bacteriile consumă glucidele și produc acizi benefici, precum acidul lactic, care crește soluția și scade pH-ul acesteia — așa cum acizii grași cu lanț scurt scad pH-ul intestinului. Acest lucru determină o schimbare în echilibrul bacteriilor, fiind selectate cele producătoare de acizi, în timp ce sunt inhibate speciile inflamatorii, infecțioase sau cele de putrefacție. Bacteriile cărora le place mediul acid, precum *Lactobacillus* sau *Bifidobacteria*, prosperă. Dincolo de capacitatea de a organiza o cohortă întreagă de bacterii antiinflamatorii, acidul lactic reduce în mod direct inflamația la nivelul intestinului și împiedică macrofagele să secrete citokine

* În acest studiu, cei care au urmat o dietă bogată în alimente fermentate au observat un declin a 19 proteine proinflamatorii diferite și 13 parametri de semnalizare pentru celulele imune. În schimb, cei care au primit o dietă cu 45 de grame de fibre au înregistrat o reducere a inflamației numai dacă microbiomul prezenta diversitate.

Scanned with OKEN Scanner

proinflamatorii, producând efecte și mai puternice pe măsură ce cantitatea de acid crește. Chiar și unele cantități mici de acid lactic sau alte tipuri de acizi din alimentele fermentate care ajung în intestin pot fi benefice pentru organism, după cum a sugerat cândva Mecinikov.[22]

Bacteriile pot conferi unui aliment proprietăți antiinflamatorii inerente, șlefuind aceste calități în mod laborios, așa cum face un sculptor cu o daltă și un ciocan. În timp ce consumă glucidele din alimentele care fermentează, reduc capacitatea unui aliment de a crește glicemia — și, astfel, inflamația. Pâinea făcută cu maia, de exemplu, crește mai puțin glicemia decât pâinea normală din făină integrală. Fermentația reduce și cantitatea de gluten, inhibitorii de amilază și antitripsinele și carbohidrații* care se asimilează greu și posibil elimină lectinele dăunătoare. O pâine cu maia tradițională trebuie lăsată la fermentat timp de câteva ore până la câteva zile înainte de a fi coaptă, pentru ca bacteriile de fermentare să descompună substanțele

* Acronimul FODMAP face referire la un grup de carbohidrați cu lanț scurt (oligozaharide) și zaharuri alcoolice (polioli) care nu mai fuseseră luați în calcul anterior. Printre acestea se află fructoza, lactoza, fructo- și galacto-oligozaharide (fructani și galactani) și polioli (precum sorbitol, manitol, xilitol și maltitol). În cazul indivizilor cu tulburări gastrointestinale, FODMAP pot fi absorbiți deficitar în intestinul subțire dintr-o varietate de motive. De exemplu, fructoza nu se deplasează eficient de-a lungul marginii „în perie" a intestinului din cauza mecanismelor de transport deficitare din epiteliu[23]. Activitatea lactazei, enzima responsabilă pentru metabolizarea lactozei, scade după înțărcare[24]. Din cauza absorbției deficitare, dar și a dimensiunilor mici, moleculele FODMAP au activitate osmotică și cresc conținutul de apă din intestin. Sunt fermentate rapid de bacteriile intestinale, ceea ce duce la o producție crescută de gaze. O cantitate mai mare de apă în intestin și o producție mai mare de gaze duc la dilatarea intestinelor, ceea ce se traduce în tulburări gastrointestinale precum dureri abdominale, balonare și modificări ale peristaltismului.

Scanned with OKEN Scanner

problematice. Numeroși pacienți cu colon iritabil sau cu sensibilitate la grâu pot să tolereze mai bine cerealele fermentate, iar unele dintre acestea conțin mai puțin gluten decât produsele etichetate „fără gluten" din magazine. Aceste produse ambalate conțin adeseori substanțe proinflamatorii, inclusiv carbohidrați, zahăr în exces și aditivi.

În timpul fermentației, bacteriile pot să crească și cantitățile anumitor nutrienți în alimentele respective, care afectează direct inflamația, inclusiv polifenoli, multe tipuri de vitamine și minerale, dar și alți metaboliți activi biologic, care modulează în mod benefic sistemul imunitar. *Kombucha*, care este cel mai bine să fie consumată cu moderație* — câțiva zeci de mililitri pe zi —, este plină de acizi benefici, polifenoli și vitamine (inclusiv vitaminele C și B12, tiamină și pirodoxină) și glucozamină, un aminozahar antiinflamator.

Alimentele din plante fermentate pot fi extraordinar de antiinflamatorii, prebiotice — pline de fibre care le plac bacteriilor intestinale — și probiotice deopotrivă, introducând bacterii vii și benefice în intestine. Multe dintre aceste bacterii supraviețuiesc călătoriei de-a lungul tractului digestiv, cu toate că pot alege să fie doar în trecere, nu să și rămână, mai ales dacă nu reușesc să întâlnească prebioticele care să le susțină dezvoltarea. Dar trecerea lor prin intestin poate să afecteze sistemul imunitar dincolo de simpla lor prezență, întrucât interacționează cu bacterii native și produc metaboliți antiinflamatorii. Chiar și când sunt gătite la foc și nu mai conțin bacterii viabile,

* Deși *kombucha* este considerată, în general, o băutură sănătoasă, există unele date care o asociază cu riscuri rare, dar grave[25], precum acidoză lactică și toxicitate hepatică, care sunt letale, fiind probabil un rezultat al unor alimente contaminate sau al consumului exagerat.

Scanned with OKEN Scanner

alimentele fermentate au fost transformate în mod inerent prin procesul de fermentație. Aceste alimente reține, de asemenea, metaboliți bacterieni și bacterii moarte. Toți acești factori pot să influențeze în mod favorabil sistemul imunitar.

Suplimentele cu probiotice sunt diferite de alimentele fermentate. Ambele conțin bacterii vii, dar un supliment probiotic conține câteva specii în concentrații mari — organisme produse cu ajutorul biologiei sintetice — în timp ce alimentele fermentate conțin o cantitate mai mică, însă o varietate mai mare de specii bacteriene. Acest lucru ne permite să ingerăm familii de bacterii înmulțite în mod natural, care cooperează, profitând de sinergia bacteriană și crescând probabilitatea de a întâlni o bacterie benefică. Suplimentele probiotice au efecte antiinflamatorii, dar în prezent sunt mai indicate a fi administrate persoanelor bolnave, nu și celor sănătoase, ajutând pacienții cu o serie de afecțiuni specifice[26], inclusiv boli inflamatorii intestinale, sindrom diareic și sindrom de intestin iritabil.

Fiecare aliment fermentat este unic, produs al interacțiunii dintre anumite alimente și bacterii într-un anumit loc și la un anumit moment. Fermentația realizată în loturi mai mici duce la produse care pot fi consumate în siguranță, de o calitate superioară, acestea fiind realizate de obicei în casă sau găsindu-se în piețe sau în magazine specializate. Pe de altă parte, întreprinderile comerciale care le produc la scară largă pun în vânzare alimente abia fermentate, care conțin doar câteva bacterii viabile și sare sau zahăr în exces. Majoritatea castraveților murați, care altădată erau obținuți în mod natural prin fermentație, sunt acum pur și simplu conservați în oțet și înăbușiți la temperaturi ridicate, pentru a crea condimente sterile, imaculate.

Scanned with OKEN Scanner

O întoarcere la cerealele și la metodele de preparare tradiționale poate ajuta modularea benefică a inflamației. Includerea unei serii diverse de cereale integrale în dietă, dar și a oricăror alimente de origine vegetală este ideală. Cerealele străvechi, în afară de alac și grâul moale, se găsesc din abundență, inclusiv grâu *spelt*, grâu *kamut*, orz, bulgur, secară și grâu *farro*. Unele nu conțin deloc gluten, precum meiul, sorgul, quinoa, amaranthul, hrișca și meiul etiopian. Experimentele desfășurate în plăci Petri și pe oameni[27] sugerează că cerealele străvechi pot să suprime inflamația mult mai ușor[28] decât variantele lor moderne. În afară de fermentație, și metodele tradiționale de preparare a hranei, precum uscarea, hidratarea și germinarea, pot să îmbunătățească digestia și absorbția nutrienților. Consumul de nuci, semințe, legume sau cereale care au fost lăsate la hidratat timp de câteva ore reduce balonarea și indigestia. Iar hidratarea, ca și prepararea alimentelor cu ajutorul focului (gătirea), inactivează majoritatea lectinelor. Germinarea poate „umfla" în mod semnificativ unii nutrienți în alimente. Germenii de broccoli, de exemplu, conțin de zece ori mai mult sulforafan — un fitonutrient antiinflamator puternic, mai precis un izotiocianat — decât inflorescența plantei și s-a descoperit că ei pot combate și efectele proinflamatorii determinate de poluanți[29] precum emisiile de carbon. De asemenea, întăresc imunitatea și reduc inflamația indusă de virusuri.[30]

Simpla consumare a câtorva alimente în stare crudă, nealterată, poate fi benefică pentru noi și pentru bacteriile care trăiesc în interiorul nostru.[31] Alimentele crude, precum fructele, legumele, nucile și semințele sunt adesea mai bogate în fibre, fitonutrienți și alți nutrienți, decât dacă le-am consuma gătite. Enzimele

Scanned with OKEN Scanner

din broccoli crud — care sunt inactivate prin gătit — cresc în mod radical concentrația de sulforafan chiar înainte ca legumele să ajungă în intestin, unde bacteriile fac același lucru. Fructele și legumele crude pot fi corelate cu un risc scăzut de boli inflamatorii cronice, inclusiv boli cardiovasculare și cancer, dar și cu ameliorarea simptomelor[32] în cazul poliartritei reumatoide și al altor boli autoimune. Prin gătit se pierd unii nutrienți, dar și unele toxine naturale ale plantelor. Iar anumiți nutrienți sunt mai disponibili. Fierberea sosului de roșii pentru mult timp, în stil tradițional italienesc, determină triplarea cantității de licopen (un fitonutrient carotenoid). Pentru majoritatea oamenilor, este optimă includerea echilibrată în dietă atât a alimentelor gătite, cât și a celor în stare crudă.

***

Simptomele lui Emily s-au ameliorat — dar nu au dispărut complet — odată ce a început să folosească noi modalități de a-și prepara mâncarea. A fost diagnosticată cu o tulburare denumită „sensibilitate la grâu". În cazul pacienților cu boala celiacă, inflamația poate fi evidentă în timpul unei endoscopii sau poate fi microscopică. Patologii discută descoperirile clasice, precum infiltrarea anumitor celule imunitare în peretele intestinal sau modificările în structura intestinului subțire. Însă, în cazul pacienților cu sensibilitate la grâu, nu apare niciuna dintre aceste anomalii.

Inflamația cronică, necontrolată, de la nivelul tractului gastrointestinal poate fi văzută cu ochiul liber în timpul endoscopiilor sau poate fi identificată numai când fragmente mici de țesut sunt mărite la microscop și examinate de un anatomopatolog care caută celule

Scanned with OKEN Scanner

inflamatorii. Dar uneori este atât de neevidentă, încât poate să păcălească tehnicile de investigație pe care le folosim pentru a o depista. Probabil, Emily se confrunta cu inflamația ascunsă.

Deși glutenul determină, în general, un răspuns imun în cazul pacienților cu boală celiacă, studiile sugerează că răspunsul declanșat de imunitatea înnăscută determină simptome în cazul pacienților cu sensibilitate la grâu.[33] Studiile arată că persoanele cu sensibilitate non-celiacă la grâu tind să aibă o inflamație intestinală de nivel scăzut și o creștere semnificativă a markerilor de inflamație din circulație, determinată de imunitatea înnăscută și de leziunile intestinale.*

Inflamația ascunsă poate să joace un rol și în cadrul altor boli gastrointestinale pentru care nu s-a identificat încă nicio cauză, precum sindromul de intestin iritabil, o afecțiune în care intestinul se revoltă repede și determină simptome digestive problematice, sau dispepsie, maladia general răspândită în secolul al XIX-lea, dar care acum denumește doar anumite tulburări gastrice. În cazul acestor boli, inflamația poate

* Deși boala celiacă implică, în general, un răspuns imun dobândit extrem de specific împotriva glutenului, contribuie și componentele imunității înnăscute. În mod similar, deși studiile realizate până în prezent consideră, în general, că sensibilitatea la grâu implică răspunsuri ale imunității înnăscute, au fost identificate și răspunsuri ale imunității dobândite. Pacienții cu sensibilitate la grâu au valori ridicate de anticorpi IgG (similare cu cele din boala celiacă) și, în general, și de IgA (deși mai mici decât în cazul bolii celiace), și ale anticorpilor IgM pentru gluten. Răspunsul IgG în cazul sensibilității la grâu este diferit de cel descoperit în cazul bolii celiace[34] și, deși există, într-adevăr, un răspuns imun dobândit în cazul sensibilității la grâu, rămâne de văzut dacă are un rol patogen. Atât în cazul sensibilității la grâu, cât și al bolii celiace, există cam aceeași creștere[35] a nivelului markerilor specifici care indică leziuni ale celulelor endoteliale, existenți în sânge, ceea ce sugerează că în cazul sensibilității la grâu există răspunsuri inflamatorii care nu au fost încă identificate.

Scanned with OKEN Scanner

să afecteze nervii și mușchii stomacului și ai intestinelor, contribuind la modificarea pragurilor de tolerare a durerii și a peristaltismului intestinal și astfel având un rol în declanșarea unor simptome precum balonare, dureri gastrice, diaree și constipație. Chiar și o scurtă perioadă de inflamație la nivel intestinal, așa cum se întâmplă în cazul unei infecții precum diareea călătorului, poate duce la modificări ale funcției intestinale care să dureze luni sau chiar ani întregi în cazul unor persoane, determinând disfuncții gastrointestinale persistente și chiar alergie sau intoleranță la anumite alimente.[36] Cu toate acestea, într-un intestin sănătos este prezent mereu un nivel scăzut de inflamație, din moment ce intestinul se confruntă cu cantități constante de alimente, bacterii și alte materii din mediul exterior.

Simptomele împovărătoare ale lui Emily au dispărut complet după ce a renunțat la grâu și la alte cereale care conțineau gluten. Dar, deși dăduse vina pe gluten pentru durerile ei, adevărata poveste poate fi mai nuanțată decât și-a imaginat. Glutenul este cea mai abundentă proteină — dar nu singura — care se găsește în grâu și în alte cereale înrudite, precum orzul și secara. Aceste cereale conțin și alte proteine, care pot induce simptome în cazul pacienților cu boala celiacă, alergie sau sensibilitate la grâu, inclusiv inhibitori de amilază și tripsină. Anumiți carbohidrați care se găsesc în cantități mici în aceste cereale se pot absorbi deficitar în cazul persoanelor cu sensibilitate la grâu, ceea ce contribuie la probleme gastrointestinale.

În cazul în care sunt eliminate din dietă toate alimentele integrale, ținând cont de efectele puternice, sinergice și nete asupra inflamației, volumul efectelor dăunătoare trebuie să fie uriaș. Evitarea tuturor

Scanned with OKEN Scanner

surselor de gluten este justificată pentru pacienții cu boala celiacă, așa cum este și renunțarea la grâu în cazul celor care suferă de o alergie sau, ca Emily, de sensibilitate la această cereală. Rareori, evitarea glutenului poate fi benefică pentru alte afecțiuni, deși nu există dovezi care să susțină acest lucru. Pentru vasta majoritate a populației, cerealele integrale care conțin gluten ajută la prevenirea sau tratarea bolilor inflamatorii cronice.

Mulți pacienți care susțin că nu pot tolera anumite alimente tind să nu se confrunte cu inflamație, ascunsă sau nu, determinată de respectivele alimente. Deși alergiile și sensibilitățile alimentare implică reacții imune împotriva antigenilor alimentari, intoleranțele alimentare sunt, în general, corelate cu tulburări digestive și de altă natură din cauza absenței unor enzime necesare pentru descompunerea hranei (ca în cazul intoleranțelor la lactoză și fructoză sau al bolilor pancreatice), cu probleme legate de structura și funcțiile tractului gastrointestinal sau cu alte tulburări care nu sunt asociate cu sistemul imunitar. Fermentația și alte tehnici de preparare a hranei pot contribui la ameliorarea sensibilităților și intoleranțelor alimentare deopotrivă.

Adeseori, intoleranțele apar pur și simplu, deoarece corpul are nevoie de timp ca să se adapteze la o anumită calitate și cantitate de alimente de origine vegetală. Cei care nu sunt obișnuiți cu o dietă bogată în plante pot să se confrunte inițial cu tulburări gastrointestinale exacerbate, atunci când încep să adopte aceste obiceiuri alimentare, mai ales din cauza alimentelor bogate în fibre, precum leguminoasele și cerealele integrale. Balonarea, diareea și disconfortul abdominal nu sugerează în mod neapărat o inflamație,

Scanned with OKEN Scanner

ci o interacțiune în plină dezvoltare, care are loc între alimente și bacterii, întrucât bacteriile intestinale descompun fibrele și alți nutrienți. În timp, intestinul își modifică secrețiile și contracțiile pentru a procesa mai bine vegetalele și a înmulți bacteriile care să-l ajute să le digere. Oamenii produc mai puțin de 20 de enzime care acționează asupra carbohidraților, dar bacteriile produc zeci de mii de astfel de enzime. Dezvoltarea unui microbiom sănătos ne permite să tolerăm toate tipurile de vegetale și orice neplăcere temporară determinată de acest proces duce curând la o sănătate optimă a intestinului și nu numai. Excluderea unuia sau mai multor alimente vegetale din dietă fără o cauză precisă doar va accentua intoleranțele.

Pentru a recomanda o dietă care exclude anumite alimente, trebuie să se țină cont de stadiul și de severitatea bolii unui pacient și de toate comorbiditățile, printre alți factori. Sensibilitatea la grâu, de exemplu, poate să dispară atunci când sunt tratate problemele preexistente precum dezvoltarea necontrolată a bacteriilor intestinale — care poate determina inflamație ascunsă la nivelul intestinului și al întregului organism în general — sau inflamarea microscopică a colonului. Stresul, o dietă nesănătoasă sau alți factori care țin de stilul de viață și cauzează inflamație pot să influențeze modul în care organismul reacționează față de anumite alimente.

Multe diete de excludere sunt menite să fie temporare. Dieta elementară, care este formată din proteine, carbohidrați și grăsimi, descompuse în elementele lor de bază, și din care lipsesc astfel antigenii alimentelor integrale, tratează intestinele inflamate în timpul unei crize specifice bolii inflamatorii intestinale. Dar, după ce intestinul se vindecă, dieta elementară nu va mai

Scanned with OKEN Scanner

fi utilă, nu va mai modula în mod favorabil bacteriile intestinale și inflamația, pentru a calma crizele ulterioare sau pentru a preveni apariția bolilor cronice. În cazul unor pacienți cu intestin iritabil și alte tulburări gastrointestinale, absorbția corespunzătoare a anumitor carbohidrați este dificilă și este posibil să fie necesară evitarea lor pentru o scurtă perioadă. Multe dintre aceste alimente sunt indispensabile pentru sănătatea microbiomului și a sistemului imunitar* și trebuie să fie reintroduse treptat, pe parcursul a câteva săptămâni.

Pentru a controla inflamația în starea de sănătate sau de boală, trebuie să fim conștienți nu doar de modul în care preparăm vegetalele, ci și de modul în care le alegem. Plantele din ziua de azi au fost modelate de oameni. Fructele și legumele din perioada paleolitică erau mici, amărui și fibroase, pline de nutrienți și uneori cu toxine în exces. Un culegător din paleolitic putea să găsească roșii de mărimea fructelor de pădure, mere care să aibă gust de cartofi putreziți, banane pline de semințe și măsline cu pielița groasă. De-a lungul generațiilor — și începând cu secolul XX, în doar câțiva ani sau chiar după câteva ore —, oamenii au înmulțit plantele ca să fie mai gustoase și mai digerabile, selectându-le să fie dulci, să aibă pulpa bogată și să aibă cât mai puține toxine naturale. Din iarba sălbatică, răzleață denumită *teosint* a apărut porumbul. Dintr-o singură specie de plantă care a fost manipulată cu grijă de-a lungul timpului, *Brassica oleracea*, s-au format varza, broccoli, conopida, varza de Bruxelles și kale.

Domesticirea plantelor sălbatice vine cu un preț pentru sănătatea imunitară.[37] Iarba grasă străveche

* Printre alimentele sănătoase care conțin FODMAP se află cruciferele, usturoiul, ceapa, ciupercile, murele, merele, fasolea, mazărea, grâul integral, orzul, secara, nucile, avocado și ceaiul.

Scanned with OKEN Scanner

conține de 14 ori mai mulți acizi grași de tip omega-3 și de șase ori mai multă vitamina E decât spanacul. Afinele sălbatice conțin de două ori mai multe fibre decât versiunile moderne. O roșie din grădină are de 15 ori mai mult licopen decât cele care se găsesc în supermarket. Iar câteva grame dintr-un măr sălbatic care crește în Nepal conțin aceeași cantitate de fitonutrienți precum șase mere mari din soiul Gala. Cultivarea celor mai dulci și atractive plante presupune o pierdere semnificativă de fibre, grăsimi benefice, vitamine, minerale, polifenoli și alți fitonutrienți.

Pentru a contrabalansa această pierdere, cel puțin parțial, trebuie să alegem cele mai nutritive plante, precum cele care sunt proaspete, coapte și de sezon. Simpla diversificare a vegetalelor incluse în dietă este corelată cu o inflamație mai scăzută, chiar fără modificări în cantitățile consumate. Deși aproape toate plantele sunt benefice, unele au efecte mai puternice asupra sistemului imunitar decât altele. În general, plantele roșii, purpurii, roșu-cafenii sau verzi conțin cei mai mulți fitonutrienți. Studiile arată că fructele de pădure și verdețurile ameliorează inflamația sistemică mai mult decât cantități similare de banane și salată. Porumbul albastru conține de 30 de ori mai mulți nutrienți decât porumbul alb, iar coacăzele negre și mici sau roșiile sălbatice (*Solanum pimpinellifolium*) au o aromă mai puternică și conțin mai mult licopen. Unele plante păstrează funcțiile imunomodulatoare ale strămoșilor lor, precum varza kale, cartofii mov intens colorați sau ceapa verde, care conține de 140 de ori mai mulți fitonutrienți decât ceapa albă și chiar seamănă cu rudele sale sălbatice. Unele dintre cele mai sănătoase plante nu sunt dulci sau cu gust neutru, ci mai degrabă acre și amărui.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul unui aliment poate să-i ascundă valoarea nutrițională. Produsele extrem de arătoase pot fi pline de aditivi inflamatori, echivalenții culinari ai rujului și ai rimelului, care adeseori sunt realizate din aceiași pigmenți. Pe de altă parte, aproximativ un sfert din fructele și legumele din Statele Unite sunt aruncate din cauză că nu sunt considerate suficient de atractive pentru a fi consumate, contribuind la risipa alimentară. Un morcov strâmb, un măr pătat, un castravete curbat ciudat și multe alte plante cu pete și crestături neașteptate sunt aruncate pe marginea drumului. Dar aceste alimente ar putea să combată inflamația chiar mai bine decât produsele mai atrăgătoare, forma lor diferită fiind o mărturie a rezistenței lor. În timp ce se luptă cu căldura și cu paraziții, plantele își investesc energia pentru a produce polifenoli și alți fitonutrienți, în loc de glucide. Produsele agricole crescute cu mai puține pesticide acumulează mai mulți polifenoli, precum și mai mult acid salicilic. O plantă deformată de cicatricile lăsate de lupta pentru supraviețuire poate fi extrem de valoroasă pentru sănătatea noastră.

Alegerile alimentare sunt obiceiuri care nu se rezumă doar la motive de sănătate. Cerem mai multe de la mâncarea noastră decât o facem de la medicamente. Dacă dezvoltarea unei civilizații, așa cum scrie filosoful britanic A.C. Grayling[38], este măsurată printr-o distanțare tot mai mare de nevoia de bază a supraviețuirii, încurajând cultivarea plăcerii, atunci mâncatul este un factor esențial în această ordine modernă. Modul în care un aliment arată, miroase, textura lui, chiar și felul în care îl consumăm, și împreună cu cine, pot să-i afecteze gustul și să activeze centrul cerebral al plăcerii. Unii receptori de pe limba noastră, care recunosc gusturile amar, dulce, picant și umami sunt

Scanned with OKEN Scanner

prezenți și în intestin, unde detectează hrana și bacteriile intestinale și pot determina răspunsuri imune. Deși biologic suntem programați să tânjim după dulce, sărat și grăsimi, un astfel de exces, mai ales în cazul alimentelor industriale artificiale, ne poate exploata înclinațiile naturale și desensibiliza receptorii gustului. Dar putem repara acest lucru în câteva săptămâni, concentrându-ne pe plăcere. Oamenii sunt făcuți să se bucure de alimentele integrale, apropiate de forma lor naturală. Piersici de vară culese din copac. O salată de verdețuri stropită cu zeamă de lămâie și ulei. Pâine caldă și bine coaptă, pe care o rupi cu mâna. O simplitate subtilă, cu efecte puternice asupra bacteriilor intestinale, inflamației și bolii.

Pe lângă modul în care mâncăm, ne preparăm mâncarea și ne-o alegem, și stilul de viață poate să contribuie la prevenirea și tratarea inflamației și a bolilor. Dintre aceste decizii banale în aparență, dar esențiale, din viața de zi cu zi, unele dintre cele mai importante sunt legate de relația noastră cu microorganismele.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tratamente „murdare"

Nu am nicio amintire legată de asta, dar, înainte de a împlini un an, mama mi-a făcut găuri în urechi, m-a ras în cap și mi-a conturat ochii cu *kohl*. M-a dus la râul Gange, un râu din nordul Indiei, aproape de maternitatea în care mă născusem, și m-a scufundat în apă din cap până în picioare, o abluțiune pe care avea să o repete de multe ori în următoarele câteva luni — până când, împreună cu tata, și-au făcut bagajele ca să-și construiască o viață nouă în America.

Orașul Varanasi se află pe malurile râului Gange și este considerat cel mai sfânt oraș din țară, capitala ei spirituală. Mark Twain a scris în 1897 că Varanasi „este mai vechi decât istoria, mai vechi decât tradiția, mai vechi chiar decât legenda, și pare de două ori mai vechi atunci când le pui pe toate laolaltă"[1]. În fiecare an, milioane de pelerini veneau la Varanasi, coborând scările care duceau la Gange ca să se scalde în el. După

cum spune legenda, Gangele nu este doar o întindere de apă, ci însăși zeița Gange, venerată de hinduși ca zeiță a purificării și a iertării, care a fost adusă pe pământ din casa ei dintre stele de zeul Shiva. Apa ei mistică putea să spele toate păcatele și să prevină bolile. Marele Mogul Akbar din secolul al XVI-lea a denumit-o „apa nemuririi“[2] și o servea la curtea sa.

De sus din Munții Himalaya, râul Gange izvorăște din ghețarul Gangotri, cursul său de apă rece ca gheața căpătând culoare cenușie din cauza aluviunilor. Își începe călătoria imaculat, din punct de vedere biologic, aproape fără niciun agent patogen. Dar mare parte din cursul său, pe măsură ce traversează Varanasi și peste 2 400 de kilometri până la Golful Bengal, alimentând aproape o treime din populația Indiei cu apă de băut și pentru irigații, devine unul dintre cele mai poluate râuri de pe planetă. Am crescut într-o suburbie americană și am înotat în parcul național Indiana Dunes, care se situează pe malul sudic al Lacului Michigan, sau în piscine din oraș, în apă tratată cu clor. Oamenii au continuat să deverseze tot felul de lucruri în Gange, inclusiv deșeuri umane și animale, metale și pesticide industriale, corpuri incinerate și ape menajere. Bacteriile fecale coliforme din râu au atins niveluri astronomice. Faptul că un râu sfânt cu proprietăți legendare de vindecare putea să fie un focar de boli era ceva apăsător pentru conștiința unei națiuni, o contaminare reală și metafizică deopotrivă, care a atras din partea grupurilor de activiști solicitări insistente de a curăța apele. Râul Gange rămâne tolerant, încercând să-și redobândească echilibrul într-un ecosistem perturbat de oameni. Studiile moderne încep să ofere dovezi parțial științifice pentru proprietățile sale vindecătoare: relația strânsă dintre bacterii, inflamație

Scanned with OKEN Scanner

și boli. Prietenii — bacteriile — pe care i-am lăsat în urmă, în apele Gangelui, sunt personajele acestei povești — nu am găsit substituenți pentru ei în America.

Teoria microbiană, dezvoltată în anii 1850 de Louis Pasteur, pe care medicul german Robert Koch a completat-o mai târziu, a demonstrat că organisme prea mici pentru a fi văzute cu ochiul liber puteau să infecteze corpul și să producă boli. Teoria microbiană, considerată piatra de temelie a medicinei moderne, a produs o schimbare radicală de perspectivă în ceea ce privea relația omenirii cu bacteriile, reducând în mod semnificativ rata mortalității și crescând speranța de viață.

Pasteur a patentat un proces de distrugere a bacteriilor din lapte și alte lichide prin încălzirea acestora la o temperatură ridicată, pe care l-a numit *pasteurizare*, prevenind decesele infantile, frecvente din cauza laptelui contaminat. În sala de operație, chirurgul britanic Joseph Lister și-a imaginat că patogenii lui Pasteur circulau prin membrele infectate, cangrenate. La vremea aceea, se foloseau aceleași instrumente la toți pacienții, pentru a curăța pungile de puroi, iar instrumentele chirurgicale erau curățate doar înainte de a fi strânse și depozitate. Incidența ridicată a deceselor din cauza infecțiilor a determinat mișcări care militau pentru închiderea secțiilor de chirurgie din spitale. Confruntându-se cu mult scepticism din partea colegilor săi, Lister a fost primul care a introdus chirurgia antiseptică[3], crearea unui mediu chirurgical steril, ceea ce a dus la scăderea semnificativă a infecțiilor postoperatorii. Munca sa a reprezentat temelia chirurgiei moderne.

Teoria microbiană a schimbat modul în care oamenii își percepeau corpul și mediul înconjurător. Accesul la alimente și apă mai curată, precum și introducerea

Scanned with OKEN Scanner

toaletelor, a sistemelor de canalizare și de colectare a gunoiului au salvat milioane de vieți. Americanii au învățat că „organismele superioare se întrepătrund peste tot cu organismele inferioare“[4], conform unui om de știință, și că în pivnițele cu umiditate crescută și în vasele de toaletă necurățate se puteau dezvolta agenți patogeni. Oamenii se spălau pe mâini și foloseau dezinfectanți ca să scape de germeni. Au început să facă baie zilnic, și nu doar ocazional.

În Scoția, într-o zi de toamnă predestinată[5] din luna septembrie 1928, biologul Alexander Fleming s-a întors din vacanță împreună cu familia sa și a descoperit într-o placă Petri, pe care o uitase pe masa de lucru din laborator, stafilococi omorâți de o ciupercă albastru-verzuie. Fleming a descoperit că ciuperca putea să distrugă numeroase tipuri de bacterii. A numit-o *Penicillium*. Descoperirea lui avea să ducă la producerea primului antibiotic din lume și să deschidă o nouă eră a tratamentelor pentru boli infecțioase, „un război declarat patogenilor“ care avea să împingă probioticele lui Mecinikov la periferia descoperirilor științifice. Dar azi oamenii de știință înțeleg că anumite bacterii sunt indispensabile pentru sănătate. Includerea în mod corespunzător a acestor bacterii în viața noastră înseamnă redefinirea noțiunii de igienă — și a identității noastre.

***

Să comparăm Varanasi de la finalul secolului XX cu un oraș din Statele Unite, unde drumurile noroioase de țară fac loc asfaltului și sticlei; unde există un control al deșeurilor menajere prin intermediul toaletelor și al rețelei de canalizare, apa este clorinată,

Scanned with OKEN Scanner

iar mâncarea respectă norme de igienă; unde oamenii trăiesc în construcții realizate din cărămidă și mortar, în loc de balegă și paie, la adăpost de fauna și flora naturale. În orașele vestice moderne, infecțiile letale sunt depășite de alergii, boli autoimune și alte afecțiuni inflamatorii. În aceste locuri este mai probabil ca sistemul imunitar să aibă o reacție exagerată atunci când se confruntă cu alimente obișnuite — alune sau fructe de mare — sau cu bacterii inofensive și să declanșeze inflamație ascunsă, care să persiste în corp.

Diversitatea speciilor de bacterii din microbiomul uman, un marker al sănătății, s-a diminuat constant de-a lungul timpului, mai ales de la Revoluția Industrială încoace. Excrementele fosilizate arată cât de bogate și variate erau microbiomurile vechilor populații. Chiar și descendenții moderni ai triburilor aborigene de vânători-culegători, precum *hadza* din Tanzania, au specii de microorganisme care le lipsesc locuitorilor din orașe. Pierderea microorganismelor primitive care au evoluat odată cu oamenii nu reprezintă doar o pierdere în sine, ci și pierderea vechilor condiții, modele și funcții asociate, care sunt esențiale pentru modularea sistemului imunitar. Helminții*, paraziți odinioară universal prezenți în intestinele umane, sunt acum rar întâlniți la națiunile industrializate. Dar acești viermi și-au dezvoltat abilitățile printr-un contact strâns cu oamenii, de mii de ani, și pot modula numeroase căi de semnalizare imunitară. Sunt inductori puternici ai macrofagelor tolerante, ai limfocitelor Treg și ai citokinelor antiinflamatorii precum IL-10. Helminții au fost utilizați pentru a trata

* Unii autori susțin că reglarea sistemului imunitar, mediată de helminți, a apărut ca o necesitate fiziologică, însă alții nu sunt de acord[6].

Scanned with OKEN Scanner

boli inflamatorii intestinale și alte boli autoimune — pacienții ingerau ouă vii, microscopice, care eclozau în intestine.

Mediul urban asistă la o explozie de boli inflamatorii cronice. În schimb, locurile cu condiții sanitare precare se confruntă cu boli infecțioase. De exemplu, poate că helminții contribuie la funcția imunitară în mare, dar pot să producă și infecții diareice acute în cazul unor persoane, care duc la subnutriție și anemie. Dar nu trebuie să alegem între aceste nenorociri. Majoritatea interacțiunilor dintre microorganisme și celulele sistemului imunitar sunt benigne și, totodată, instructive. Pentru a încuraja interacțiuni de o calitate adecvată și într-o cantitate potrivită cu microorganismele — contribuind la evitarea infecțiilor și a bolilor inflamatorii cronice deopotrivă — trebuie să ne redefinim relația cu microorganismele care trăiesc în noi, pe noi și în jurul nostru, cultivând obiceiuri de când ne naștem, pe care să le menținem pe parcursul vieții.

O femeie însărcinată își expune fătul la metaboliți bacterieni în uter.[7] Aceștia traversează placenta și ajung în țesuturile fetale, stimulând dezvoltarea imunității și punând fătul în contact cu bacteriile mamei înainte de a se confrunta cu atacul uriaș al patogenilor la naștere. Modul în care vine pe lume individul este important: bebelușii născuți prin operație cezariană preiau o serie diversă de bacterii de la nivelul pielii mamei și din sala de naștere, dar nu și din vagin, care conține o serie de bacterii adaptate de-a lungul evoluției pentru a antrena sistemul imunitar incipient al nou-născutului. Laptele matern oferă glucidele care hrănesc bacteriile intestinale ale bebelușului, ajutându-l să-și dezvolte o clasă de bacterii antiinflamatorii, dar și anticorpi care să-l protejeze împotriva infecțiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Naşterea naturală, prin canalul vaginal, urmată de alăptare, îndreaptă dezvoltarea sistemului imunitar al bebeluşului pe o traiectorie favorabilă. Dar problemele medicale, solicitările vieţii moderne şi faptul că numărul şi sexul partenerilor care îngrijesc copilul pot varia adeseori nu permit îmbinarea acestor factori. Din fericire, modalitatea naşterii şi hrănirea bebeluşului nu sunt singurele oportunităţi de modelare benefică a microbiomului şi nici cauzele principale ale funcţionării deficitare a acestuia. Nenumărate alegeri pe care le facem în cursul vieţii adulte ne permit să ne influenţăm constant microbiomul.

În 1987, epidemiologul englez David Strachan a observat că acei copii cu fraţi şi surori mai mari se confruntau mai puţin cu febra fânului (sau rinita alergică) şi cu alte alergii. A venit cu faimoasa lui „ipoteză a igienei“[8], care susţinea că în ţările industrializate copiii nu erau expuşi la agenţi infecţioşi din cauză că proveneau din familii cu un număr mic de membri sau din cauza altor factori şi aveau un sistem imunitar instabil, neadaptat. Ipoteza igienei sublinia că exista o legătură între infecţiile din copilărie şi bolile inflamatorii cronice curente, sugerând ideea că un exces de zel în ceea ce privea igiena personală şi curăţenia casei era, în general, cauza influenţelor necorespunzătoare ale patogenilor. Dar acest tablou este incomplet, iar modul în care înţelegem igiena în ziua de azi impune o revizuire în acest sens.

Igiena este definită drept „condiţii şi practici care susţin sănătatea“. Îşi are originea în lupta împotriva contaminării, dusă de Pasteur, Lister şi alţi oameni de ştiinţă în secolul al XIX-lea. Practicile de igienă personală şi cele realizate în societate, precum spălatul pe mâini, depozitarea şi pregătirea atentă a alimentelor,

Scanned with OKEN Scanner

colectarea gunoiului și dezvoltarea rețelelor de canalizare au salvat nenumărate vieți. Igiena rămâne esențială atât în țările industrializate, cât și în cele neindustrializate, pentru a preveni epidemiile și pandemiile, rezistența la antibiotice, contaminarea surselor de apă și de hrană și infecțiile intraspitalicești. Ea protejează populațiile vulnerabile, precum bebelușii, bătrânii și persoanele imunocompromise. Pentru cea mai mare parte a populației globului, în special în țările sărace, accesul la apă potabilă și bună de spălat este o problemă de sănătate publică majoră, care costă vieți.

Cuvintele „curățenie" și „igienă" sunt folosite adeseori drept sinonime, dar nu sunt concepte identice. Încă din 1939, sociologul german Norbert Elias a susținut în cartea sa *The Civilizing Process* că, de fapt, curățenia trebuie să fie diferențiată de igienă. În multe situații, curățenia nu contribuie la sănătate și astfel nu este același lucru cu igiena care este susținută de dovezi științifice. Motivele estetice și sociale sunt cele care determină adeseori cât de curați suntem — sau cât de curate ne păstrăm locuințele — și mai puțin motivația de a preveni îmbolnăvirile. Standardele tot mai ridicate de curățenie, specifice unei societăți civilizate, nu au „o utilitate evidentă nici pentru supraviețuirea biologică, nici pentru calitatea generală a vieții"[9], după cum scrie filosoful Olli Lagerspetz. Distincția între „curat" și „murdar", continuă el, este un principiu moral după care oamenii se ghidează în societate, la fel ca binele și răul.

Murdăria este un element tangibil, nesofisticat și un simbol al ordinii culturale. În America, o țară fără aristocrație, curățenia era un indiciu al statutului în anii de după Războiul Civil. A devenit o responsabilitate

Scanned with OKEN Scanner

personală și colectivă — și, în cele din urmă, o obsesie care depășea motivația de a preveni îmbolnăvirea. Preferințele noastre sunt dictate de asocieri simbolice, nu de igiena susținută de dovezi științifice. Subiectele scatologice, în special, produc un dezgust profund, căci excrementele sunt considerate exemple ale murdăriei, nefiind abordate în viața de zi cu zi. Cu toate acestea, lumea este îmbibată de fecale, un strat de bacterii intestinale invizibile, cu un potențial remarcabil de a vindeca și de a îmbolnăvi, deopotrivă, care acoperă tot ce atingem sau gustăm, motiv pentru care ideea unei curățenii absolute și comportamentele pe care le generează sunt de-a dreptul halucinante.

După naștere, un bebeluș continuă să acumuleze bacterii din mediul înconjurător. Până la vârsta de doi ani, trilioane de bacterii populează intestinul copilului. Expunerea la o largă varietate de bacterii în primele zile și în primii ani de viață[10] este esențială pentru cultivarea unui microbiom divers, antiinflamator. Studiile arată că, atunci când copiii sunt expuși unui număr mare de bacterii în timpul primului an de viață[11], riscul de a dezvolta la maturitate inflamație cronică, ascunsă poate să scadă. În prima perioadă a vieții, bacteriile au o putere mai mare de a influența sistemul imunitar, decât alți factori, învățându-l să reacționeze doar când se confruntă cu amenințări reale, să inhibe inflamația într-o manieră corespunzătoare și să tolereze un amestec pestriț de bacterii. Fără aceste interacțiuni la vârsta potrivită, copiii pot să dezvolte sisteme imunitare care acționează exagerat la bacterii, alimente și alte particule precum polen sau praf, care nu sunt dăunătoare în sine. Au un risc mai mare de a dezvolta inflamație ascunsă sau de a muri din cauza unor boli inflamatorii cronice, așa cum sunt bolile autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

Un copil trebuie să interacționeze cu microbi nu doar în *cantitatea* potrivită, ci și de o anumită *calitate*. Studiile arată că infecțiile din copilărie nu conferă protecție împotriva alergiilor și a altor boli inflamatorii cronice. În 2003, Graham Rook, profesor de microbiologie la College of London, a luat în calcul o nouă ipoteză[12]. Rook știa că infecțiile obișnuite din copilărie — răceală, gripă, rujeolă și altele — au apărut recent în evoluția omenirii, după revoluția agricolă din neolitic, cu 10 000 de ani înaintea erei noastre, când populațiile umane s-au mărit și oamenii au trăit mai aproape unii de alții. Aceste „infectări colective" nu avuseseră loc în comunitățile de vânători-culegători, acolo unde un individ fie murea, fie dobândea rapid imunitate. În schimb, patogenii străvechi, aceia care stabiliseră relații reciproc benefice cu oamenii, evoluând alături de ei în mâl și apă și descompunând vegetația, sunt esențiali pentru modularea sistemului imunitar. Acești „vechi prieteni" — termen propus de Rook — sunt indispensabili pentru funcționarea optimă a sistemului imunitar. Activează o varietate de căi de semnalizare imune, printre care limfocitele Treg, care reduc răspunsurile inflamatorii. Ei împiedică organismul să-și atace propriile țesuturi sau particule inofensive precum cele de praf, de polen sau resturi de piele. Cele mai importante expuneri pentru copii nu sunt de natură infecțioasă — și, dacă da, sunt excepții de la regulă în cazul interacțiunilor dintre patogeni și sistemul imunitar —, ci mai degrabă niște conversații cu prieteni vechi.

Cum pot oamenii de toate vârstele să-și găsească prieteni vechi în mediul înconjurător modern? Una dintre soluții este contactul timpuriu și regulat cu lumea naturală, inclusiv cu o largă varietate de plante și

Scanned with OKEN Scanner

microorganisme care trăiesc în solurile și în apele de pe această planetă. De-a lungul istoriei, poeții și artiștii au intuit faptul că interacțiunea cu natura poate aduce beneficii uriașe. În 1986, când Christopher Knight, pe atunci în vârstă de 20 de ani, a intrat în pădurile din Belgrade Lakes din Maine — nu pentru a „suge măduva vieții", precum Thoreau, pe care îl considera un diletant, ci pentru a-și potoli o sete profundă și apăsătoare de singurătate[13] —, a rămas acolo aproape 30 de ani, devenind „Pustnicul din North Pond". A furat ca să adune provizii și să supraviețuiască iernilor dure, până când poliția l-a prins în flagrant și l-a arestat. Mersese acolo ca să se bucure de plimbările din zori, de răsăriturile învăluite în ceață sau de mirosul de pământ al aerului în timpul unei ploi. Dar natura îi modificase creierul, dezvoltându-i o memorie fotografică, precum și o înclinație spre o reflecție profundă și concentrare.

Ideea de „baie de pădure" sau *shinrin-yoku* a apărut în Japonia în anii 1980. Face referire la conectarea cu lumea naturală prin intermediul văzului, auzului, gustului, mirosului și pipăitului. Baia de pădure stimulează creativitatea, reduce stresul și violența și îmbunătățește dispoziția. Ajută la crearea unui microbiom sănătos și a unui sistem imunitar pe măsură, care răspunde corespunzător la stimuli. Nu influențează doar microorganismele din intestin, ci și pe cele de pe piele și din căile respiratorii, care joacă, de asemenea, un rol în sănătatea sistemului imunitar. Aerul proaspăt de pădure este încărcat de bacterii, virusuri, spori de ciuperci, polen și biomasă vegetală. Inhalarea fitoncidelor, uleiuri esențiale emanate de copaci și de alte plante (inclusiv de fructe și legume) pentru a se proteja de insecte, întărește capacitatea sistemului imunitar de a lupta împotriva infecțiilor. Chiar și

Scanned with OKEN Scanner

câteva ore — sau câteva minute — petrecute în natură te ajută să-ți revii. Atunci când copiii se afundă singuri în natură, nu câștigă doar vechi prieteni, ci și — așa cum spunea medicul italian Maria Montessori — nenumărate șanse de libertate și de a învăța prin propria experiență, care se află la baza tuturor aspectelor dezvoltării umane.

Putem să dobândim prieteni vechi și de la alți oameni și animale. Copiii preiau germeni prin fiecare interacțiune cu membrii familiei, cu prietenii și prin intermediul școlii, creșei și al activităților sportive. Un câine — sau o pisică — poate avea un efect uriaș asupra microbiomului copilului, acționând ca un intermediar între mediul extern și cel intern și aducând germeni străini în lumea copilului. Multe studii arată că existența unui animal de companie sau a unui animal domestic de fermă, în copilăria mică, poate scădea riscul de a dezvolta alergii sau astm.[14]

Studiile realizate până în prezent despre microorganisme, inflamație și boli recomandă să reconsiderăm ce înseamnă „igiena" în viețile noastre de zi cu zi. Ceea ce este igienic nu este mereu curat, iar ceea ce este curat nu este neapărat igienic. Curățenia se diferențiază de igienă când nu oferă beneficii pentru sănătate, în timp ce opusul — să te joci în noroi, de exemplu — poate fi extrem de igienic. Instinctele biologice protectoare ne fac să stăm departe de fecale și de murdăria exagerată — comportamente care ne-au asigurat supraviețuirea din vremuri timpurii —, dar un anumit grad de expunere la lumea naturală și la microorganismele care trăiesc în interiorul și în exteriorul altor oameni și animale este esențial pentru igienă, ajutând la prevenirea inflamației ascunse și a bolilor inflamatorii cronice. O scufundare în Gange nu va fi

Scanned with OKEN Scanner

niciodată „curată", deși poate deveni mai igienică dacă eforturile de purificare a fluviului continuă.

Regândirea noțiunii de curățenie la nivel personal și la nivel casnic poate juca un rol în câștigarea unor „prieteni vechi", deși într-o măsură mai mică decât altele. Să alegi să-ți păstrezi casa și corpul imaculate este o preferință estetică sau culturală care presupune multă muncă, și mai puțin o chestiune de igienă din punct de vedere științific, dar care, în schimb, ne permite să înlocuim detergenții dăunători cu unii naturali sau de casă, cu scopul doar de a dilua concentrația patogenilor, în loc să-i eradicăm complet. Sau putem investi într-un bideu simplu, portabil, și să facem mai puține dușuri, păstrând grăsimea și bacteriile care ne mențin pielea și părul sănătoase. Reducerea standardelor de curățenie la nivel personal și al locuinței poate însemna mai mult timp liber și astfel o calitate a vieții mai crescută. Dar trebuie să se păstreze un echilibru: dacă nu mai facem curățenie deloc, casele noastre pot deveni pline de umezeală și de mucegai, invadate de patogeni pe care nu i-am întâlnit în evoluția noastră, din moment ce locuințele moderne sunt construite cu materiale moderne. Iar corpul nostru va zace în mizerie, ceea ce va oferi un mediu favorabil apariției infecțiilor.

Poate că cea mai bună modalitate de a ne face locuințele mai igienice este să avem un contact mai mare cu lumea naturală și să simulăm, într-o mică măsură, un mediu de fermă tradițional[15], corelat cu o diversitate mai mare a microorganismelor care trăiesc în interior și a celor care trăiesc în exterior, mediu care contribuie la o protecție mai bună împotriva bolilor inflamatorii cronice, printre care rinita alergică, astmul, alergiile și bolile autoimune.[16] O modalitate de a face acest lucru o reprezintă cultivarea unei grădini în curte — sau

Scanned with OKEN Scanner

chiar în apartament, cu plante în ghivece și ferestre pentru aerisire — atât timp cât în sol nu există toxine produse de om. Agricultura organică regenerativă, care își are rădăcinile în unele tradiții antice, pune accent pe sănătatea solului, precum și pe cea a planetei și a locuitorilor săi, contribuind la combaterea schimbărilor climatice. Este evitată utilizarea antibioticelor și a compușilor sintetici și se folosesc tehnici tradiționale, precum fabricarea compostului sau rotația culturilor. Acestea stimulează relațiile simbiotice dintre plante și microorganismele din sol. Solurile acestor ferme organice sustenabile, fertilizate cu balegă provenită de la animalele de la fermă, conțin o multitudine de microorganisme care își iau nutrienții din pământ. Este probabil ca plantele crescute în acest tip de sol să fie mai nutritive decât cele cultivate în mod convențional, cu niveluri mai mari de antioxidanți și alți micronutrienți. Pe de altă parte, solul care conține reziduuri de antibiotice și anumite tipuri de pesticide și erbicide scade diversitatea, contribuind la apariția bacteriilor rezistente la antibiotice, și poate fi dăunător pentru plante, oameni și microorganismele lor benefice.

Principiile practice ale igienei nu sunt rigide. Ele sunt flexibile, își pot schimba forma în timp și spațiu, dar se bazează constant pe date științifice. Infecțiile letale, determinate de bacteriile rezistente la antibiotice, rămân o amenințare globală, mai ales pentru populațiile vulnerabile. Ceea ce este igienic pentru o persoană într-un anumit moment poate să nu fie igienic pentru alta. Un bătrân care trăiește în timpul unei pandemii și are un risc mare de a contracta o infecție gravă are nevoie de păstrarea unui nivel ridicat de curățenie personală și a locuinței, atunci când întâlnește surse potențiale de agenți patogeni. Dar el trebuie să se expună

Scanned with OKEN Scanner

în continuare prietenilor microscopici din natură, care îi vor întări imunitatea. Un copilaș care face drumeții în pădure, se joacă cu pământul din curte sau scoate la plimbare câinele familiei poate că nu va trebui să se spele pe mâini înainte de a mânca, ceea ce demonstrează că solul nu conține pesticide și alte substanțe chimice (strămoșii noștri mergeau desculți în cea mai mare parte a zilei, săpând după tuberculi comestibili). Dar o vizită la spital, la grădina zoologică sau într-un parc necesită spălat pe mâini — pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase de la un om la altul.

Igiena, care cuprinde o gamă largă de comportamente esențiale ce încurajează relațiile sănătoase cu microorganismele din lumea noastră, include alegeri alimentare și medicale. Medicamentele — printre care antibioticele, ibuprofenul și antiacidele — pot să afecteze în mod negativ bacteriile intestinale. Chiar și un singur tratament cu antibiotice poate să altereze profund microbiomul, reducând diversitatea și provocând distrugerea vechilor prieteni. Odată cu încetarea administrării antibioticelor, microbiomul revine în mare parte — dar nu complet — la varianta inițială, cu o îngrijire potrivită, dar fiecare administrare suplimentară de antibiotice aduce noi modificări. Utilizarea de antibiotice în primii ani de viață, care poate elimina bacterii esențiale ce contribuie la calibrarea sistemului imunitar, este corelată cu un risc ridicat de boli inflamatorii cronice, printre care astm bronșic, eczeme, boli inflamatorii intestinale și obezitate. Bineînțeles, antibioticele au salvat multe vieți de când au apărut pe piață, la jumătatea secolului XX, împiedicând ca operațiile de rutină sau infecțiile comune, precum pneumonia, să devină fatale. Pacienților cu transplant de organ, care iau medicamente imunomodulatoare, li se

Scanned with OKEN Scanner

administrează adeseori cure lungi de antibiotice, pentru a preveni infecțiile. Dar antibioticele sunt adeseori folosite dintr-un capriciu, fără motiv.

La începutul anilor 1950, oamenii de știință au început să acorde atenție efectelor negative ale antibioticelor, printre care apariția suprainfecțiilor determinate de bacterii precum *Clostridium difficile* și creșterea rezistenței la antibiotic, impunând luarea în considerare a posibilității de a trăi într-o epocă în care antibioticele vor deveni relicve inutile ale trecutului. O întrebuințare rațională a antibioticelor este igienică, având în vedere cursul natural al unei boli, riscurile și beneficiile tratamentului. Iar managementul atent al bacteriilor intestinale, prin intermediul alegerilor alimentare și al altor decizii legate de stilul de viață înainte, în timpul și după cura cu antibiotice, poate minimiza pagubele colaterale.

De când ne naștem și până murim, cantitatea și calitatea interacțiunilor noastre cu bacteriile sunt influențate de factori care țin de stilul de viață, precum alimentele și medicamentele, dar și de interacțiunile tactile cu alți oameni, animale și bacteriile pe care le întâlnim în timp ce intrăm în contact cu lumea naturală — cu solurile, aerul și apele acesteia. Aceste interacțiuni nu sunt doar corelate cu domeniul imunologiei, ci ne ajută să ne modelăm chiar noțiunea de identitate individuală.

Bacteriile care trăiesc în noi și pe noi anulează limitele dintre cauzele și consecințele bolilor, dar și dintre *self* și *non-self*. Descoperirea macrofagelor în tinerețea lui Mecinikov a introdus un limbaj al războiului în imunologie. Lupta darwiniană pentru supraviețuire, care se desfășura sub microscopul său, presupunea conflict, invazie și vărsare de sânge. Dar macrofagele

Scanned with OKEN Scanner

și alte celule imunitare, când apără un organism, îl și *definesc*.[17] În centrul acțiunilor lor stătea ideea de *self*, anume că limitele rigide, dar în continuă evoluție, care defineau ființa umană, separau în mod unic individul de mediul extern sau *non-selful*. Imunitatea, un răspuns la încălcarea acestor limite, a creat identitatea, dar i-a și păstrat integritatea.

În cartea sa apărută 1941, *The Production of Antibodies*, Frank Macfarlane Burnet a introdus în mod explicit termenii de „*self*" și „*non-self*" în literatura de specialitate din domeniul imunologiei. A folosit acest limbaj nou pentru a descrie boli autoimune, toleranța sistemului imunitar în cazul transplantului de organe și alte stări ale organismului. Până în 1970, dihotomia *self — non-self* a devenit profund înrădăcinată în imunologie, dogma definitorie a acestei discipline.

Burnet a extins perspectiva tradițională asupra infecției și imunității, între care se dădea o luptă pe viață și pe moarte.[18] Agenții infecțioși, a susținut el, aveau nevoie de o gazdă sănătoasă pentru hrană, adăpost și reproducere (cu excepția patogenilor care se răspândesc prin intermediul cadavrelor sau a celor care supraviețuiesc indefinit în afara organismului, precum sporii de antrax). Deoarece un agent infecțios care își omora gazda își determina și propria anihilare, decesul provocat de boli infecțioase era o anomalie care avea loc din cauza virulenței extraordinar de mari a agentului infecțios sau a vulnerabilității deosebite a gazdei (sau din ambele cauze), nefiind în interesul niciunei specii. Pe de altă parte, o infecție de nivel scăzut, cu simptome minime sau inexistente, îi permitea agentului infecțios să prospere pe termen nedefinit, să-și găsească o nouă casă sau chiar să ajute gazda într-o anumită măsură.

Scanned with OKEN Scanner

Deși sistemul imunitar fusese definit mai ales de capacitatea de a distinge *selful* de *non-self*, cu aluzii la individualitate și separare, această metaforă — așa cum susține Alfred Tauber — nu este suficientă.[19] Imunitatea evocă imagini ale apărării corpului împotriva infecțiilor grave, dar majoritatea întâlnirilor dintre celulele sistemului imunitar și agenții patogeni sunt inofensive, mai degrabă un pact decât un război. Starea de a fi infectat nu este absolută: la fel ca sănătatea și boala, se bazează pe un continuum. Să trăiești într-o zonă gri în expansiune presupune toleranță tăcută față de alimente, germeni și alte substanțe. Iar multe funcții imune simple, dar esențiale mențin în funcțiune celulele organismului. De exemplu, răspunsul autoimun este o reacție dăunătoare îndreptată spre țesuturile sănătoase ale „*selfului*". Dar există în formă benignă, cu anticorpi naturali prezenți în anumite părți ale organismului, subliniind existența unui „homunculus imun". Sistemul imunitar monitorizează organismul, căutând celule lezate sau moarte, așa cum a indicat cândva Mecinikov, sau celule precanceroase, scăpând de aceste elemente așa cum ar face-o cu germenii otrăvitori.

Microorganismele ajută la diferențierea identității imune de forma originală și la integrarea acesteia într-un context biologic mai larg. Această identitate nu se bazează doar pe diferențierea între *self* și *non-self*, ci și pe *dialog*, pe conversațiile pe care celulele imunitare le au unele cu altele, dar și cu celulele dinăuntrul și din afara organismului, la orice oră, invalidând astfel ideea unui *self* izolat. Identitatea astfel formată este complicată, asociată cu mediul înconjurător, cu dialogul care are loc pentru a îndeplini o misiune mai mare: aceea de a procesa informația, de a recunoaște, de a-și

Scanned with OKEN Scanner

aminti și de a învăța. În catalogarea unui aliment sau a unei bacterii drept benefică sau dăunătoare — sau ceva intermediar — este important contextul, din moment ce tipul și intensitatea unui răspuns imun sunt dictate de numeroase influențe, punând la îndoială vechea perspectivă că un mecanism de tip lacăt-cheie între anticorp și antigenul dăunător, o simplă recunoaștere, este în sine suficient pentru a declanșa un răspuns imun specific. Natura imunității este contextuală și se bazează pe un continuum.

Mecinikov nu a mai apucat să vadă cum s-au îmbinat descoperirile sale din tinerețe cu ideile de la bătrânețe pentru a determina descoperiri esențiale, care au redefinit domeniul imunologiei. Nu și-a imaginat că patogenii, care erau distruși de macrofage, aveau să-și reinventeze și ei identitatea, că sănătatea sistemului imunitar avea să devină reprezentativă pentru funcționarea optimă a unui ecosistem. Dar a rămas la fel de curios până în ultimele clipe de viață. Cu câteva minute înainte de a-și da ultima suflare, i-a amintit unui coleg să-i examineze „cu atenție" intestinele după moarte.

Progresul tehnologic din ziua de azi poate că i-ar fi permis colegului său să înțeleagă că microbiomul este extrem de versatil și influențat în mare parte de factori care țin de stilul de viață. Aceste influențe determină și susțin apariția conversațiilor între microorganisme și celulele sistemului imunitar, extinzând limitele organismului, care sunt într-o continuă schimbare. Există o gamă largă de practici de igienă care sunt sănătoase pentru organismele noastre și germeni care trăiesc în limitele acestora. Și poate că ele sunt cel mai bine exemplificate de unii dintre cei mai longevivi oameni din lume.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

Insula Paștelui

Nimeni nu poate să spună exact unde a plecat bunicul meu în ultima lui plimbare, la vârsta de 90 de ani. Cu siguranță, a mers kilometri întregi, așa cum a făcut în fiecare zi din viața lui, încă din tinerețe, vioi și mic de statură, în ciuda pistruilor și a ridurilor care marcau trecerea timpului. A venit acasă înainte de apusul soarelui și a luat o masă modestă cu copiii și nepoții lui. După aceea, s-a retras într-un colț și, stând turcește pe podea, s-a ocupat de educația care îi fusese întreruptă la vârsta de cinci ani. La vârsta lui înaintată, după ce învățase să citească și să scrie, s-a îmbarcat într-o încercare de a înțelege mai bine toate religiile lumii. Se cufunda în textele traduse și își lua notițe. Așa că, atunci când sângele a încetat să-i mai alimenteze unele zone din creier, la scurt timp după ultima lui plimbare, munca i-a rămas neterminată, moartea manifestându-se ca

Scanned with OKEN Scanner

o întrerupere bruscă — dar definitivă — a gândurilor sale.

La nivel global, populația indivizilor de peste 65 de ani crește cu o rată fără precedent. Pe măsură ce îmbătrânim, funcțiile biologice se deteriorează: inima și plămânii încep să cedeze, apoi rinichii, oasele și mușchii se slăbesc, iar mintea devine din ce în ce mai confuză. Dar biologii evoluționiști subliniază că bătrânii sunt adevărate rezervoare de înțelepciune culturală, care aduc beneficii societății în ciuda sănătății lor precare și a incapacității de a se mai reproduce. Nu toate persoanele în vârstă au aceeași soartă. Unii își păstrează robustețea fizică și mintea în formă, ceea ce le permite să aibă productivitate economică, obiective creative și alte plăceri ale vieții până în ultima clipă. Dar, dincolo de materialul genetic și pur și simplu de noroc, există oare ceva care poate determina cât de mult și — mai important — cât de *bine* vom trăi în ultimii ani de viață, asigurându-ne o minte agilă și un organism care să funcționeze fără dureri — cele mai mari daruri ale tinereții?

***

În 2004, demografii Michel Poulain și Giovanni Mario Pes, împreună cu medicii Luigi Ferrucci și Claudio Franceschi, dar și cu alți colegi, au publicat o lucrare[1] despre un conglomerat de sate situate la înălțime, în munții Sardiniei, cu un număr extraordinar de mare de centenari, mai mare decât în oricare altă parte a insulei. Pentru primele ipoteze, cercetătorii au folosit la întâmplare cerneală albastră ca să marcheze zona pe o hartă și au numit-o „zona albastră". Cam în aceeași perioadă, jurnalistul Dan Buettner, lucrând

Scanned with OKEN Scanner

pentru *National Geographic*, și-a propus să identifice acele zone din lume cu o speranță de viață ridicată.[2] Voia să știe *de ce* acești indivizi nu duceau doar o viață lungă, ci și una lipsită, în mare parte, de dificultățile fizice și cognitive aduse de bătrânețe. Bineînțeles, factorii genetici aveau o contribuție în acest sens, dar studiile arătaseră că cele mai mari diferențe legate de durata și calitatea vieții unui individ se datorau stilului de viață.

Buettner a recrutat o echipă de cercetători din domeniul medical, printre care Poulain și Pes, precum și antropologi și epidemiologi, pentru a căuta similarități între regiuni în ceea ce privește factorii de mediu, care să fie susținute științific. Echipa a identificat alte câteva „zone albastre" pe glob, locuri cu speranța medie de viață cea mai ridicată, majoritatea locuitorilor având aproape 100 de ani sau mai mult. În afară de Sardinia, studiul a inclus Icaria, o insulă grecească din Marea Egee, precum și insula Okinawa din Japonia, peninsula Nicoya din Costa Rica și orașul Loma Linda din California — unde se află cei mai mulți adventiști de ziua a șaptea din lume.

Locuitorii din zonele albastre au o dietă compusă din 95–100% alimente integrale, consumate în stare crudă sau gătite. Hrana lor este foarte puțin procesată, adeseori constă doar din câteva ingrediente și ocazional e fermentată. Oamenii din zonele albastre se bucură de o varietate de legume și fructe de sezon, printre care unele culese direct din grădină. Leguminoasele se folosesc din abundență: sunt ieftine, versatile și pretabile pentru nenumărate preparate, de la supa minestrone consistentă, specific mediteraneeană, sau *gallo pinto* — o specialitate națională din Nicoya, preparată din fasole neagră și orez —, la tofu, *tempeh*, *natto* și

Scanned with OKEN Scanner

alte produse specifice regiunii Okinawa — realizate din boabe de soia zdrobite sau fermentate —, toate conținând fitonutrienți antiinflamatori puternici, precum izoflavonele. Adeseori, în Okinawa, soia este consumată cu alge de mare, ca în supa de *miso* consistentă, în care algele *wakame* și *kombu* nu asigură doar un aport de iod și de vitamina B12, ci și de fibre prebiotice precum agar și ulvan*, care nu se găsesc în plantele terestre. Pâinea consumată în zonele albastre este făcută, în mod normal, din cereale integrale precum grâu, secară, orz sau cu maia, iar în fiecare zi se consumă cam o mână sau două de nuci între mesele principale. Băutura este de obicei apa și poate dimineața o cafea sau ceai de diferite culori — negru, alb sau verde — sau pur și simplu infuzie de ierburi, toate bogate în catechine sau polifenoli. Catechinele se găsesc în cea mai mare concentrație în ceaiul verde pe care locuitorii din Okinawa îl consumă pe tot parcursul întregii zile.

Dacă sunt incluse produse animale în dietă, atunci acestea sunt folosite, în mare parte, pentru asezonare sau ca garnituri. Este ceva obișnuit să se consume în fiecare săptămână o cantitate minimă de lactate, câteva ouă și puțină carne de pui, de miel sau de porc — cam de mărimea unui pachet de cărți de joc. Ocazional se mănâncă și pește, aproximativ două porții medii pe săptămână, punându-se accent în majoritatea zonelor pe pești mici, precum sardine și anșoa, care au mai puține șanse să acumuleze metale grele cum ar fi mercurul sau substanțe chimice industriale toxice, precum bifenili policloruraţi, cunoscute pentru efectele negative asupra sănătății umane.

* Polizaharid care se găsește în plantele acvatice din genul *Ulva*, cea mai cunoscută fiind *Ulva lactuca* sau salata-de-mare.

Scanned with OKEN Scanner

Dieta din zona albastră, plină de fibre și de alți nutrienți esențiali din alimente integrale, ajută la cultivarea bacteriilor intestinale benefice, reducând efectele negative acumulate în timp într-un microbiom care îmbătrânește, care este predispus să devină disbiotic și inflamator de-a lungul anilor, și combate inflamația asociată cu înaintarea în vârstă.

Bătrânii din Okinawa respectă regula *hara hachi bu*, o veche butadă confuciană care le amintește să se oprească din mâncat atunci când stomacul le este plin în proporție de 80%. Să mănânci astfel înseamnă să conștientizezi modul în care hrana afectează simțurile și alte indicii interne, mai degrabă decât indiciile externe — precum farfuria goală de la cină sau finalul unei emisiuni de la televizor — pentru a semnala încheierea unei mese. În Okinawa și în alte zone albastre, oamenii iau ultima masă a zilei spre finalul după-amiezii sau la începutul serii, oferind intestinelor o odihnă prelungită înainte de micul-dejun de a doua zi, o formă ușoară de a ține post, integrată în rutina zilnică.

Accesul sporadic la hrană, în cea mai mare parte a istoriei umane — mai ales pentru vânătorii-culegători — contrastează cu obiceiurile moderne de a mânca și de a lua gustări pe tot parcursul zilei și chiar și noaptea. Atât studiile realizate pe animale, cât și din ce în ce mai multe studii realizate pe oameni au demonstrat că diferitele metode de a ține post influențează inflamația și bolile inflamatorii cronice. Postul poate să încetinească îmbătrânirea și să contribuie la prevenirea sau chiar la tratarea afecțiunilor precum obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, cancerul, problemele de memorie, osteoporoza și bolile autoimune.[3]

Scanned with OKEN Scanner

În timpul postului, organismul rămâne fără resurse de glucoză și începe să descompună grăsimile. Inflamația străbate organele și țesuturile — fiind declanșată reglarea negativă a NF-kB și o diminuare a exprimării genelor și citokinelor proinflamatorii, printre care PCR, TNF-α, IL-6 și IL-1β —, dar imunitatea rămâne intactă. Hormonii și enzimele care stimulează celulele să crească și să se dividă, în special factorul de creștere *insulin-like* și ținta rapamicinei la mamifere (mTOR), încep să scadă.[4] Factorul de creștere *insulin-like* și mTOR, necesari pentru creștere și dezvoltare în copilărie, sunt dăunători în exces la maturitate, accelerând îmbătrânirea și apariția bolilor corelate cu înaintarea în vârstă. Aceștia sunt favorizați de dietele inflamatorii, bogate în proteină animală, dar ținuți sub control de alimentele de origine vegetală, în special de fitonutrienți precum polifenolii, care inhibă mTOR.

În procesul de îmbătrânire pe care îl declanșează, mTOR se comportă ca motorul unei mașini de curse care gonește fără frâne. Am dezvoltat mecanisme care să se asigure că organismul nostru funcționează la viteză maximă pe parcursul tinereții, pentru ca reproducerea să aibă loc înainte de a muri. În sălbăticie, multe organisme nu trăiesc suficient de mult ca să apuce să îmbătrânească și, prin urmare, nu au nevoie de astfel de „frâne". Dar în societățile moderne apar probleme atunci când mașina continuă să gonească și pe parcursul vieții adulte. Rapamicina, descoperită în anii 1970 în Insula Paștelui din sud-estul Oceanului Pacific, este imunosupresoare și ca atare administrată pacienților cu transplant, pentru a preveni respingerea organului. De asemenea, ea inhibă și mTOR. Dar reducerea activității mTOR prin administrarea de rapamicină,

Scanned with OKEN Scanner

spre deosebire de schimbările din dietă, poate avea efecte secundare nedorite.

Stresul moderat, determinat de o perioadă de post determină organismul să-și îndrepte atenția de la creștere spre reparare și reformare, în timp ce îndepărtează sau reciclează deșeurile moleculare, se ocupă de repararea materialului genetic și a celulelor, reducând inflamația și întărind organismul împotriva unei game largi de posibili viitori factori iritanți. Asigurarea aportului zilnic de calorii într-o fereastră de opt până la zece ore reprezintă una dintre cele mai simple modalități de a ține post, aducând parțial aceleași beneficii ca posturile mai lungi și reducând acțiunile inflamatorii ale macrofagelor.[5]

Locuitorii din zonele albastre își stresează corpul nu doar printr-o doză mică de înfometare în fiecare zi, ci și prin muncă fizică, obiceiuri firești și frecvente, apărute dintr-o reticență de a folosi tehnica modernă pentru a-și ușura munca, în timp ce se ocupă de grădinărit, lucrează pe lângă casă sau fac plimbări lungi. Cercetările arată că exercițiile fizice regulate și moderate — precum mersul în pas vioi, mersul pe bicicletă, joggingul sau antrenamentele pentru creșterea rezistenței — ajută la prevenirea tuturor tipurilor de boli inflamatorii cronice, în timp ce un stil de viață fără activitate fizică le alimentează.

În timpul unei singure sesiuni de exerciții, nivelul de citokine inflamatorii crește și atinge un maxim pentru o scurtă perioadă, după care revine la valoarea de bază. În timpul exercițiului, inflamația este necesară corpului ca atunci când acesta se confruntă cu o leziune sau cu un agent patogen. De fapt, așa ne construim masa musculară. Antrenamentele pentru creșterea rezistenței lezează țesutul muscular, declanșând

Scanned with OKEN Scanner

un răspuns inflamator acut. După aceea, inflamația dispare și determină repararea și creșterea țesutului muscular — procese care sunt stimulate de rezolvine și de alți mediatori prorezoluție. Administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene pentru a suprima inflamația perturbă această înlănțuire firească de evenimente, întrucât ele încetinesc și procesul de vindecare. Atunci când ne tonifiem mușchii, ca în cazul altor țesuturi, inflamația trebuie să se declanșeze repede și să dispară după ce misiunea a fost încheiată, și să nu-și prelungească vizita.

În cazul unui organism care nu este obișnuit cu efortul fizic, acest val inițial de inflamație este destul de intens, astfel că febra musculară poate persista mai multe zile. Dar curând inflamația acută declanșată de o altă sesiune de efort fizic scade. Același lucru se întâmplă și cu inflamația existentă în corpul tău. Zeci de studii clinice realizate pe oameni din diferite grupe de vârste[6] au arătat că exercițiul fizic regulat reduce inflamația cronică de nivel scăzut[7] — scade valorile markerilor precum PCR, IL-6 și TNF-α, în timp ce crește concentrația limfocitelor Treg și a citokinelor care combat inflamația, precum IL-10.

Efortul fizic calmează inflamația pe mai multe căi. Influențează majoritatea markerilor distinctivi ai îmbătrânirii[8], printre care instabilitatea genomică, scurtarea telomerilor și acumularea de celule senescente. El reduce grăsimea abdominală inflamatorie și, chiar și dacă nu se remarcă o pierdere în greutate, reduce numărul de macrofage care pătrund în țesutul adipos[9] și eliberează citokine proinflamatorii. Controlează comportamentul microgliilor, conservând funcțiile cerebrale.[10] Reduce grăsimea inflamatorie de pe vasele de sânge[11] și produce alterări ale macrofagelor în

Scanned with OKEN Scanner

plăcile ateromatoase, contribuind la scăderea riscului de boli cardiovasculare și de accidente vasculare cerebrale. Crește diversitatea florei intestinale. Dar dacă te antrenezi prea mult sau cum nu trebuie, acest lucru produce leziuni și inflamație. Perioadele lungi și intense de exercițiu, în special pentru cei care nu sunt obișnuiți cu o astfel de strictețe, pot crește riscul de apariție a inflamației cronice, ascunse.

Mișcarea obișnuită, de aproape orice fel, aduce beneficii organismului. Chiar și stretchingul simplu poate determina inflamație în cazul animalelor de laborator, studiile pe oameni fiind în desfășurare. Oamenii de știință care speră să găsească o modalitate mai bună de a preveni sau de a trata durerile de spate, mai ales în lumina problemelor tot mai mari legate de medicamentele antiinflamatoare, au încercat o metodă numită „yoga pentru șobolani".[12] În cazul acestei metode, un șobolan de laborator este pus pe o platformă. Este ridicat ușor de coadă, cu tot cu membrele posterioare, și este păcălit să se prindă de marginea platformei. Coada îi este lăsată în jos, în timp ce șobolanul, cu spatele arcuit, își menține poziția în mod surprinzător.

Într-un studiu care a folosit această metodă, o substanță denumită caragenan (care se găsește în multe alimente procesate) a fost injectată în spatele șobolanilor, declanșând inflamație locală. În mod normal, când inflamația este prezentă în mușchii spatelui, apare durerea și mobilitatea este limitată. Dar când unii dintre șobolani au fost supuși acestei posturi de yoga de două ori pe zi, timp de două săptămâni, s-au comportat ca și cum le-ar fi fost administrat un antiinflamator. Acești șobolani puteau să meargă mai bine, având mai puține dureri de spate și o concentrație mai

Scanned with OKEN Scanner

mică de macrofage în țesuturile de la nivelul spatelui. Un alt studiu a descoperit că yoga îi ajuta pe șobolani să producă mai multe rezolvine. Mai departe, o injecție cu rezolvine administrată subcutanat a simulat efectele posturilor de yoga. În mod incredibil, stretchingul a declanșat procesul de vindecare naturală, ca reacție la inflamație.

Studiile realizate pe animale sugerează că stimularea nervului vag — cunoscut pentru efectele antiinflamatorii pe care le produce în corp — induce eliberarea rezolvinelor. Printre factorii care țin de stilul de viață și care sunt corelați cu stimularea nervului vag se numără practicarea yoga și tai chi, meditația, respirația profundă și lentă, râsul, masajul, postul, o viață socială bogată, cântatul solo sau într-un cor și chiar audițiile muzicale.

Deși reprizele de înfometare și de mișcare stresează corpul în moduri care, în timp, reduc inflamația ascunsă, unii factori de stres sunt periculoși. Atunci când este confruntat cu amenințări înspăimântătoare, organismul nostru intră în modul „luptă sau fugi". Dacă se întâmplă să ne întâlnim cu un tigru care caută să-și vâneze hrana, nivelul cortizolului, un hormon esențial al stresului, crește și ne face să fim pregătiți să fugim sau să ne împotrivim. Crește frecvența cardiacă și respirația devine scurtă și sacadată. Stresul trece repede — tigrul ne atacă sau se retrage — și noi fie murim, fie ne redobândim stăpânirea de sine. În lumea modernă, sănătatea nu este afectată de un prădător, ci de factori de stres familiari, reali sau imaginari. Pierderea sau îmbolnăvirea unei persoane dragi. Un divorț răvășitor. Un șef furios, care te hărțuiește, sau epuizarea cronică din cauza serviciului — burnoutul. Certurile exagerate și obositoare cu membrii familiei

Scanned with OKEN Scanner

sau cu prietenii. Sărăcia și multitudinea de lipsuri care vin odată cu ea. Sau singurătatea, un factor de stres puternic pentru o specie adaptată la tendințele tribale pentru a supraviețui. Deși nu lasă cicatrici imediate și evidente, acești factori, și nu numai ei, au tendința de a declanșa inflamația ascunsă, un element central al stresului cronic[13]; aceasta reprezintă, probabil, o corelație[14] între stres și un risc crescut de a dezvolta numeroase afecțiuni precum boli cardiovasculare, obezitate, diabet zaharat, cancer, boli autoimune, boli neurodegenerative, depresie și anxietate.

Stresul modifică acțiunile celulelor sistemului imunitar. Macrofagele devin hiperactive și se comportă necorespunzător, eliberând cantități mari de citokine proinflamatorii. Situațiile stresante — chiar și cele cu stres moderat, precum vorbitul în public[15] — sunt corelate cu o creștere a nivelului markerilor de inflamație în sânge, precum PCR, IL-1β, TNF-α și IL-6. Adeseori, mai mulți factori de stres interacționează pentru a determina efecte inflamatorii. Un individ singur, de exemplu, este mult mai predispus să dezvolte inflamație atunci când este copleșit de dificultăți la serviciu, decât cineva care are multă susținere din partea altor oameni. Iar stresul afectează în mod direct imunitatea, slăbind capacitatea celulelor imune de a digera sau de a distruge în mod eficient agenții patogeni.

Locuitorii din zonele albastre găsesc modalități de a combate stresul în fiecare zi. Își încep ziua după ce s-au bucurat de o odihnă prelungită. Somnul insuficient, un factor de stres cronic, poate alimenta inflamația ascunsă[16] și boala[17]. Același lucru este valabil și în cazul în care ritmul circadian este perturbat[18], ceea ce se întâmplă când există anumite schimbări în rutina de somn sau în prezența luminii artificiale — mai ales

Scanned with OKEN Scanner

a luminii albastre — mult timp după apusul soarelui. De asemenea, acești locuitori practică anumite ritualuri precum meditația sau diferite forme de yoga, care s-au dovedit a reduce inflamația[19], și rămân în conexiune cu lumea naturală, cultivând o relație sănătoasă cu microorganismele. Adeseori, mulți centenari iau masa și discută cu prietenii sau cu familia. În Okinawa, de exemplu, prietenii din copilărie formează cunoscutele *moais*, mici grupuri de persoane care se sprijină reciproc pe tot parcursul vieții.

Acești indivizi sunt lucizi și se pot deplasa până în ultimele zile de viață, renunțând la ideea de pensionare oficială. Dimpotrivă, sunt mânați de un sens profund — *ikigai* — care îi ajută să treacă peste inevitabilele suferințe și supărări ale vieții, evoluând odată cu trecerea timpului, precum și cu aptitudinile lor fizice și cognitive, trăind fiecare zi cu speranță pentru următoarea.

Dincolo de stilul de viață, și alți factori de mediu pot influența inflamația. În 1677, cu mult înainte ca zonele albastre să fie identificate, episcopul Joseph Georgineres din Icaria a încercat să capteze esența acestora în lucrarea sa, scriind: „Cele mai lăudabile lucruri ale acestei insule sunt aerul și apele, ambele atât de sănătoase, că oamenii duc o viață foarte lungă... o insulă mică, săracă, dar cu toate acestea cea mai fericită din întreaga Mare Egee“[20].

Calitatea aerului, afectată de o varietate de factori de la agenți poluanți[21] și fumat[22] la atacul substanțelor chimice[23] care însoțesc bunurile moderne, poate determina inflamație atât în cazul bătrânilor, cât și al tinerilor. Toate componentele unui aer poluat sunt dăunătoare oamenilor, dar particulele fine provenite din surse precum emisii ale vehiculelor, procese industriale sau incendii de vegetație — caz în care aceste

Scanned with OKEN Scanner

particule pot fi răspândite la distanțe mari de locul incendiului — sunt extrem de toxice. În casă, emisiile provenite de la prepararea hranei la temperaturi ridicate ne pot polua organismul.[24] La fel și emisiile provenite din arderea biomasei, un produs secundar în unele gospodării din mediul rural, unde sunt folosite balega, cărbunii din lemn și reziduurile agricole în cuptoare deschise, care sunt foarte periculoase. Particulele fine pot să pătrundă în plămâni, să intre în sânge și să ajungă în organe, oriunde în organism. Pot să producă modificări la nivelul microorganismelor din interiorul nostru și chiar și al genelor.

Inflamația ascunsă este mecanismul central prin care poluarea provoacă o sănătate precară. Sistemul imunitar recunoaște poluanții și reacționează la ei așa cum o face în cazul microbilor. Macrofagele, prima linie de apărare împotriva aerului pe care îl respirăm, sunt cantonate în micii saci cu aer din plămâni și sunt stimulate înainte de a întâlni poluanții. Particule din fumul de țigară pot fi găsite în continuare în aceste macrofage[25], chiar și după ce au trecut ani întregi de când o persoană a renunțat la fumat. Expunerea cronică la poluanții din aer este corelată cu niveluri ridicate ale markerilor de inflamație, cum sunt PCR, IL-6, IL-1β și TNF-α, precum și cu un risc crescut de boli inflamatorii cronice — nu doar boli pulmonare, ca bronhopneumopatia cronică obstructivă și astmul bronșic, în cazul cărora inflamația este un factor important, ci și alte afecțiuni precum bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, cancerul, alergiile, bolile autoimune și bolile neurodegenerative. Poluarea ne îmbătrânește pielea și oasele și ne predispune la deces prematur. Poate să afecteze aproape orice sistem și organ din corp.

Scanned with OKEN Scanner

În fiecare an, dincolo de poluanții din aer, mii de noi substanțe chimice ajung în produsele pe care le ingerăm sau le folosim, infiltrându-se în alimente, îmbrăcăminte, medicamente, produse de îngrijire personală și produse de curățenie. O cantitate exagerată de pesticide, ftalați, substanțe ce conferă rezistență la foc, hidrocarburi aromatice policiclice, bisfenoli și multe altele alimentează inflamația ascunsă prin numeroase căi, crescând riscul de boli inflamatorii cronice. Câteva schimbări simple în stilul de viață pot aduce beneficii uriașe în minimizarea acestor expuneri.

Să fii bătrân înseamnă să ai, într-o bună zi, inflamație ascunsă. Mulți centenari robuști nu reușesc să scape de inflamația ascunsă în ultimii lor ani din viață. Dar reușesc să păstreze și o multitudine de factori[26] care combat inflamația — inclusiv rezolvinele, al căror nivel scade, de obicei, pe măsură ce omul înaintează în vârstă.* Cu toate acestea, inflamația la tinerețe sau la vârsta mijlocie înseamnă accelerarea trecerii timpului și favorizarea îmbătrânirii și a apariției bolilor care pândesc nevăzute din adâncurile corpului, gata să se manifeste în orice clipă. Copiii cu afecțiuni inflamatorii, cum ar fi obezitatea, îmbătrânesc repede, fără să știe. În grăsimea viscerală se adună celule senescente, iar deșeurile biologice încep să creeze dezordine în organism. Copiii care se confruntă cu episoade recurente de violență, hărțuire, neglijență și alte forme de stres fizic sau psihic dezvoltă inflamație ascunsă, care poate persista până la vârsta adultă[28], chiar și după îndepărtarea factorilor de stres. Sistemul imunitar, care memorează infecțiile și vaccinările, își amintește și amenințările grave la adresa supraviețuirii *selfului* în

* Experimentele realizate pe șoareci au demonstrat că rezolvinele scad în mod natural odată cu vârsta[27].

Scanned with OKEN Scanner

formare. Dar povestea începe chiar mai devreme.[29] Expunerea unei femei însărcinate la factori de mediu care determină inflamație — printre care alimente, toxine, poluare, infecții, lipsă de mișcare și stres — poate să cauzeze modificări genetice și transmiterea către făt a unui „cod" inflamator, tot așa cum se moștenește părul creț sau fața rotundă a mamei, conferind copilului un risc mai mare de a dezvolta inflamație ascunsă și boli inflamatorii cronice în copilărie și mai târziu în viață.

Prin urmare, îmbătrânirea începe înainte de naștere. Curba evoluției inflamației ascunse este unică pentru fiecare individ, de la factorii declanșatori eterogeni și momentul precis al debutului, la intensitatea nivelelor maxime și minime de-a lungul unei vieți. Modularea constantă a inflamației, *imunobiografia*, este o poveste cu intrigă principală și intrigi secundare, pe măsură ce sistemul imunitar cartografiază și marchează boala cronică, dizabilitatea și decesul. În această poveste, nici genele nu sunt nevinovate, dar rolul lor este relativ minor, așa cum demonstrează creșterea globală semnificativă a numărului bolilor inflamatorii cronice din ultimele decenii. În centrul inflamației ascunse se află o incongruență între nișa ecologică pe care am evoluat să o ocupăm și cea pe care o ocupăm de fapt. Industrializarea a influențat viața și longevitatea în multe feluri, inclusiv prin tehnologii medicale moderne, măsuri de igienă, vaccinare și prin alte măsuri de sănătate publică. Dar a încurajat și schimbări radicale la nivelul alimentelor pe care le consumăm, al aerului pe care îl respirăm, activității noastre fizice, a somnului, stresorilor, relațiilor și multe altele, factori care ne afectează organismul și microorganismele pe care acesta le găzduiește.

Scanned with OKEN Scanner

Povara inflamației ascunse și a bolilor inflamatorii cronice ne forțează să ținem cont de toate elementele mediului nostru modern de trai, să nu rezumăm sănătatea la prezența sau absența uneia sau multor boli, ci să o considerăm o stare de a fi, care ne permite să ne atingem potențialul și să fim cât se poate de împliniți. Pe măsură ce mediul înconjurător continuă să se schimbe, interdependența din ce în ce mai evidentă dintre sănătatea omului, microbi și planetă devine inextricabilă.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

Himere umane

După operația cauzată de boala Crohn, Olivia a rămas cu un intestin subțire de doar doi metri lungime, din dimensiunea lui obișnuită, de circa șase metri. Orice aliment mesteca și înghițea se transforma repede într-o pastă brun-deschis, care era eliminată printr-o stomă, o deschizătură realizată chirurgical în peretele abdomenului, care permite golirea conținutului intestinal într-o pungă de plastic. Și-a dublat aportul zilnic de calorii, dar era mai slabă ca niciodată. I-am desenat Oliviei o diagramă a noului ei intestin. Lungimea lui era acum mai apropiată de intestinul unui tigru, i-am explicat, decât de cel al unei ființe umane. Intestinul ei avea dificultăți de a absorbi suficiente calorii și nutrienți pentru ca organismul să rămână sănătos. Dacă acest lucru persista, atunci ea ar fi avut nevoie de hrană lichidă, care să-i fie administrată intravenos, fiind predispusă la riscul

Scanned with OKEN Scanner

de a dezvolta infecții, boli hepatice sau alte probleme care să-i pună viața în pericol. Și poate că, în cele din urmă, avea să necesite o operație radicală: transplant de intestin și alte organe străine.

Pe lângă anatomia intestinului, altele deveniseră acum cele mai mari amenințări pentru Olivia. Boli inflamatorii cronice precum cancerul, obezitatea și bolile cardiovasculare stăteau în umbra unor factori mai rudimentari, care acționau mai repede, precum malnutriția și infecțiile letale. În cazul unui număr mic de pacienți cu probleme medicale rare — care sunt de obicei, dar nu mereu, corelate cu digestia —, o dietă bazată exclusiv pe alimente integrale poate să nu fie indicată. Deși unii pacienți cărora le lipsește mare parte din intestin pot să tolereze cantități mari de fibre și să consume doar alimente de origine vegetală, alții, precum Olivia, au nevoie de cel puțin câteva surse concentrate de proteină animală și de grăsimi în dietă. I-am recomandat să se îndrepte spre ouă, pește și fructe de mare și lactate simple fermentate și să stea departe de carnea roșie și procesată. Cu toate acestea, scopul era să consume cât de multe alimente de origine vegetală puteau să tolereze intestinele sale, concentrându-se pe acele modalități de preparare a mâncării care puteau să maximizeze absorbția hranei.

Plantele afectează puternic inflamația, ajutând la prevenirea bolilor cronice, inclusiv a celor la care pacienții cu rezecție de intestin subțire sunt predispuși în mod special, precum bolile hepatice. De asemenea, ele contribuie la desfășurarea unui proces neobișnuit numit *adaptare*, prin care intestinul subțire își mărește treptat capacitatea de absorbție pe parcursul următorilor câțiva ani, într-o încercare de a redobândi unele dintre funcțiile intestinale pierdute. Nutrienții precum

Scanned with OKEN Scanner

omega-3 și fibrele prebiotice — hrană pentru microorganismele intestinale — stimulează anumiți hormoni care facilitează adaptarea. Intestinul Oliviei, care era de mărimea unui intestin de tigru, avea să devină mai mare și mai lung, iar stratul muscular avea să se îngroașe. Protruziile microscopice, ca niște degete, ale celulelor intestinale din stratul intern, denumite vilozități, aveau să crească și să se multiplice, facilitând trecerea fluidelor și a nutrienților în circulație. Acest proces remarcabil reflectă relația dintre alimentație și lume în general: alegerile alimentare o puteau ajuta pe Olivia să-și controleze inflamația și să se adapteze la trăsăturile unui mediu modificat în mod radical, care nu exista doar în corpul ei, ci și în afara ei, de la progresele medicale uimitoare la o climă în plină schimbare și la infecții noi, letale.

***

Să fii om înseamnă să te adaptezi la mediul înconjurător, care este în continuă schimbare. Pentru strămoșii noștri din paleolitic, viața era scurtă și aspră, căci mureau frecvent din cauza bolilor infecțioase, a lipsei hranei, a prădătorilor, a războaielor și a accidentelor. Adeseori, copiii nu ajungeau la vârsta adultă și doar câțiva oameni atingeau vârsta de 40 de ani. Supraviețuirea înseamnă să te mulezi după capriciile mediului înconjurător.

Pentru a supraviețui, oamenii și-au dezvoltat un sistem imunitar hiperactiv, un organism rezistent la insulină, specializat în acumularea de grăsimi, cu o consistență vâscoasă a sângelui, care predispunea la formarea de cheaguri după traumatisme. Regimul alimentar al oamenilor din paleolitic conținea preponderent

Scanned with OKEN Scanner

hrană de origine vegetală, dar existau și excepții. În zona arctică, de exemplu, unde tundra înghețată descuraja cultivarea plantelor, strămoșii inuiților nativi se hrăneau în general cu carne de pește, de focă și de balenă. S-au adaptat pentru a tolera acest tip de hrană, suferind o mutație genetică[1] (prezentă la peste 80% dintre inuiții din Groenlanda și Canada), care putea să controleze cetoza, o stare care apare atunci când corpul nu mai are glucoză și începe să descompună grăsimile. Inuiții nu sunt cunoscuți pentru viața lor lungă sau sănătatea exemplară, ci — așa cum arată studiile — pentru că au capacitatea de a supraviețui într-un climat natural dur.

Oamenii vor încerca să găsească hrană în orice habitat, de la deșert și stepă la păduri și zone înghețate și pustii. În lumea naturală, scopul principal este de a supraviețui până la reproducere, punctul culminant în care evoluția acționează, punctul din care instinctul puternic de conservare dispare. Odată cu apariția agriculturii, unele populații și-au dezvoltat capacitatea de a digera mai bine alimentele care conțineau amidon sau chiar și produse lactate. Și microorganismele din intestinele noastre s-au adaptat. Japonezii, de exemplu, au împrumutat gene de la alte organisme care puteau să descompună algele. Până când s-au răspândit antibioticele pe glob, vechile amenințări dispăruseră în mare parte.

Cu toate acestea, moștenirea trecutului nostru rămâne: organismele sunt predispuse la inflamație, rezistență la insulină și tromboze. Este mult mai probabil ca epidemia de boli inflamatorii cronice, care tind să se manifeste împreună — boli cardiace, accidente vasculare cerebrale, cancer, diabet, obezitate și boli neurodegenerative —, să se manifeste în timpul

Scanned with OKEN Scanner

procesului de îmbătrânire. Aceste afecțiuni, care fac parte din moștenirea noastră biologică, apar ca urmare a unor vulnerabilități evolutive profund înrădăcinate.[2] Am fost construiți să supraviețuim unor prădători istorici și să facem copii, nu să trăim zeci de ani. Dincolo de acest lucru, ne-am schimbat mediul de trai, inclusiv hrana pe care o consumăm, aerul pe care îl respirăm, relațiile cu microorganismele și cu alți oameni, modul în care ne mișcăm și ne odihnim. Sistemul nostru imunitar, transmis din vremuri ancestrale, este extrem de sensibil la noii stimuli din această lume.

Din perspectivă istorică, declanșarea unui răspuns inflamator a presupus, de obicei, plătirea unui preț rezonabil față de beneficiile aduse. O infecție gravă determină un răspuns inflamator acut puternic, care duce la lezarea țesutului sănătos, în schimbul beneficiului de a distruge un patogen letal. Cu toate acestea, costul implicit al inflamației ascunse declanșate de factori de mediu pare inițial mic. Nu putem să vedem sau să simțim inflamația și ea nu pare să cauzeze daune evidente în organismele noastre. Dar adevăratul preț al acestei stimulări scăzute și constante a sistemului imunitar — care ne menține corpul într-o stare perpetuă de alarmă în fața unei amenințări care nu apare niciodată — se manifestă ani sau chiar zeci de ani mai târziu, printr-o serie de afecțiuni, de la infarcturi letale și cancere la bolile cronice debilitante ale bătrâneții.

Corpul nostru păstrează urmele nu doar ale unei istorii a evoluției, ci ale mai multora. Cel mai important sfat pe care ni-l oferă istoria referitor la cum să mâncăm și să trăim în ziua de azi este faptul că trebuie să ne adaptăm în continuare la mediul înconjurător. Un intestin de doi metri lungime va încerca să îndeplinească sarcina aparent imposibilă de a compensa pentru unul

Scanned with OKEN Scanner

normal, de peste șase metri. La fel și oamenii vor încerca să trăiască în armonie cu ecosistemele dinăuntrul lor sau din jurul lor — sau vor pieri în acest proces.

***

Un aspect important al mediului nostru de viață modern este dezvoltarea tot mai mare a tratamentelor chirurgicale și medicamentoase. Legăturile dintre alimentație, germeni și inflamație, care influențează prevenția și tratarea bolilor cronice obișnuite, pot să vizeze și medicina terapeutică în general. Un exemplu curios pentru acest fenomen poate fi găsit în domeniul transplantului de organe, un domeniu în cazul căruia manipularea sistemului imunitar este esențială pentru a obține rezultate bune pentru pacient.

Când renumitul chirurg Gaspare Tagliacozzi din Bologna a scris în 1597 despre transplantul de organe că tocmai „caracterul singular al individului ne descurajează să încercăm să facem acest lucru“[3], poate că s-ar fi minunat de realizările medicinei din secolul XXI. În ziua de azi, doar câteva alte intervenții chirurgicale sunt la fel de elaborate sau semnificative din punct de vedere etic, precum prelevarea unui organ dintr-un corp și transplantarea lui într-altul. Transplantul este adeseori singurul tratament pentru un organ care cedează complet, aflat în stadiu terminal. Un donator de organe decedat poate să salveze o viață sau mai multe, permițând ca tragedia să fie înlocuită de speranță și un tratament la care cei în cauză nu s-ar fi putut gândi. În ziua de azi, medicii chirurgi pot să realizeze transplantul nu doar al unuia, ci al mai multor organe abdominale deodată. Aceste transplanturi de organe multiple, care includ

Scanned with OKEN Scanner

intestinul, ilustrează în mod unic interacțiunea dintre alimentație, microorganisme și sistemul imunitar — precum și modul în care începem să înțelegem limbajul complicat folosit de acestea.

Tomoaki Kato, sau „Tom" așa cum este cunoscut de către colegii săi de la Columbia Medical Center, este un chirurg care realizează acele tipuri de transplanturi complexe de care pacienții precum Olivia pot să aibă nevoie într-o zi. Kato, un pionier legendar în domeniul transplantului de organe multiple, precum și al chirurgiei *ex vivo* — o metodă specială, folosită pentru a realiza rezecția tumorilor —, este un tip slab și cu o voce blândă, cu ochi pătrunzători și o etică de lucru ireproșabilă. Și-a construit reputația de a prelua și de a trata cu succes cazuri pe care alți chirurgi le consideră de neoperat, petrecând numeroase ore pentru a îndepărta cu minuțiozitate tumori canceroase care se dezvoltă pe țesuturile foarte subțiri. Ca student în Japonia, sperase să devină specialist în biologie moleculară. Dar într-o zi, în timp ce se afla într-un tren pe ruta Tokio–Kyoto, conductorul a întrebat dacă există vreun medic la bord care putea să acorde ajutor unui pasager căruia i se făcuse rău. Kato a simțit o dorință instinctivă de a-l ajuta pe bărbat. Și, într-o clipită, s-a decis să-și schimbe specializarea.

Kato s-a confruntat cu una dintre cele mai dificile operații chiar la începutul carierei. Pacienta, pe nume Jamie, avea doar 20 de ani, dar era unul dintre cei mai bolnavi oameni pe care îi întâlnise. Fusese un copil sănătos căruia îi plăcea să se piardă în lumea cărților și a baletului. Dar în perioada adolescenței o boală hepatică autoimună a determinat necesitatea unui transplant de ficat, iar la scurt timp după aceasta un trombus s-a format într-o arteră principală și a dus

Scanned with OKEN Scanner

la degradarea completă a intestinelor. Luni întregi, Jamie a zăcut într-o secție de terapie intensivă, cu tuburi în toate orificiile și hrănită intravenos, în timp ce organele îi cedau și ea se confrunta cu infecții frecvente. Doctorii le-au zis părinților că era un caz pierdut. Jamie mai avea câteva zile, poate chiar câteva ore, de trăit.

După mai bine de 22 de ore copleșitoare, Kato a reușit să transplanteze cinci organe în corpul lui Jamie: ficatul, stomacul, pancreasul, un rinichi și intestinul subțire. Organele fuseseră prelevate de la un donator de 18 ani, aflat în moarte cerebrală. În timpul operației, circa 50 de litri de sânge proaspăt au curs printr-un cateter în venele lui Jamie. Suturi mici și meticuloase au fost realizate la nivelul țesuturilor, unele punctate de grăsime de culoare crem. Când a ieșit din sala de operație și le-a dat voie asistenților și rezidenților să plece, Kato știa că lupta era departe de a fi câștigată. Pentru un pacient atât de bolnav ca Jamie, șansele de a supraviețui unei astfel de operații erau de 50%, ca și cum ai fi dat cu banul. Întrebarea cum avea să se descurce plutea în aer.

Dacă Jamie supraviețuia operației, soarta ei avea să depindă de modul în care sistemul ei imunitar avea să reacționeze față de noile organe transplantate. Cât de rău urma să reacționeze corpul ei împotriva acestora, pe care le percepea ca pe niște obiecte străine, avea să depindă, în mare parte, de cât de diferite genetic erau organele primite de ale sale. Un organ provenit de la o pisică sau de la o vacă, transplantat într-un corp uman, va declanșa un răspuns imunitar mai puternic decât un organ transplantat între membrii aceleiași specii. Chiar și în cazul oamenilor, donatorii de organe și solicitanții sunt evaluați pentru a descoperi

Scanned with OKEN Scanner

o compatibilitate genetică favorabilă, înainte de realizarea transplantului. După operație, sunt administrate medicamente puternice — de obicei, pe perioadă nedefinită — pentru a suprima pornirea instinctivă a sistemului imunitar de a elimina țesuturile și organele pe care nu le cunoaște. Trebuie păstrat un echilibru fin în dozarea acestor medicamente: dacă este administrată o doză prea mică, sistemul imunitar distruge noul organ; dacă este administrată o doză mai mare, atunci corpul cedează și încetează să mai funcționeze din cauza infecțiilor, a cancerelor și a altor efecte secundare ale medicamentelor.

Transplantul de intestin poate declanșa un răspuns imun destul de puternic. Spre deosebire de alte organe considerate în general sterile, precum ficatul, rinichii sau inima, un intestin transplantat aduce cu sine o mulțime de microorganisme native. O persoană care primește acest organ moștenește și o parte considerabilă din sistemul imunitar al donatorului, care se găsește în intestine. Celulele imune ale gazdei înconjoară, în cele din urmă, zona respectivă, dar s-a descoperit că unele celule imunitare din intestinele donatorului au supraviețuit aproape zece ani în noua lor casă.

În respingerea unui organ străin este implicată, în general, ramura adaptativă a sistemului imunitar, întrucât limfocitele T killer determină apoptoza celulelor din țesuturile donatorului, iar limfocitele B încep să producă anticorpi împotriva acestora. Dar și imunitatea înnăscută, moștenirea lui Ilia Mecinikov, joacă un rol în respingerea unui organ.[4] După un transplant, inflamația scăzută, declanșată de stimularea sistemului imunitar înnăscut[5], poate să determine celulele responsabile de imunitatea dobândită să

Scanned with OKEN Scanner

reacționeze nefavorabil la grefele respective, chiar dacă nu poate să elimine organul prin propriile eforturi.

O parte din această inflamație este, bineînțeles, inevitabilă. Simplul act de prelevare a unui organ de la un donator aflat în moarte cerebrală, de a-l deconecta de la alimentarea cu sânge[6] și astfel cu oxigen, de a-l transporta la rece, pe gheață, și de a-l reconecta într-un corp nou, declanșează inflamație. Lezarea și incizarea țesuturilor în timpul operației determină, de asemenea, inflamație, din moment ce în peretele intestinal se dezvoltă infecții sau chiar bacterii, ceea ce se întâmplă, în general, mai des în cazul pacienților bolnavi în timp ce luptă să-și revină după operație într-o secție de terapie intensivă.

Acele grefe provenite de la donatori, expuse mediului extern, precum plămânii sau intestinele, sunt direct expuse particulelor alimentare, microorganismelor, aerului și multor alți factori. Antigenii inspirați sau aspirați pot să irite macrofagele aflate în micii saci alveolari din plămâni, care pot orchestra un răspuns imun înnăscut ce prognozează rezultate nefavorabile după un transplant pulmonar. În cazul unui pacient care trece printr-un transplant de intestin, prima administrare orală a hranei generează un atac brusc al noilor antigeni asupra sistemului imunitar înnăscut, crescând riscul de respingere a grefei.

Limfocitele Treg, celule imunitare speciale,[7] joacă un rol crucial în capacitatea individului de a accepta un organ transplantat. Limfocitele Treg suprimă reacțiile imune exagerate de la nivelul organismului, ajutând la prevenirea inflamației nedorite, persistente, a răspunsului autoimun letal sau a respingerii unui organ transplantat. O concentrație crescută de limfocite Treg

Scanned with OKEN Scanner

în sânge sau în grefa donatorului înseamnă o rată mai mare de acceptare a transplantului.

Limfocitele Treg pot cauza o afecțiune unică[8] în cazul celui care primește transplantul, numită himerism. Potrivit mitologiei grecești, o himeră este o creatură monstruoasă, care suflă flăcări pe nas, hibridă, „o creatură nemuritoare", așa cum spune Homer în *Iliada*, „neumană, leu în față și șarpe în spate, iar la mijloc capră". În medicina modernă, sunt numite himere animalele sau oamenii care prezintă celule de la doi sau mai mulți indivizi diferiți din punct de vedere genetic — sau două seturi de ADN. Acest lucru se poate întâmpla în mod natural, atunci când câteva celule de la un făt trec prin placentă și se răspândesc în corpul mamei sau când unul dintre gemeni bivitelini îl absoarbe pe celălalt, care a murit în uter.

Printre himerele realizate de oameni se numără pacienții cu transplanturi de măduvă osoasă și organe solide. Acești pacienți păstrează, pe lângă propriul material genetic, pe cel al donatorului — într-o anumită măsură. Uneori, acest lucru poate crea probleme. Celulele imunitare ale donatorului pot reacționa împotriva țesuturilor sănătoase ale gazdei — ceea ce este cunoscută ca boala grefă-contra-gazdă. Dar, în anumite momente culminante nedefinite, himerismul îi poate face pe pacienți mai toleranți față de materii străine, pentru că celulele imunitare ale donatorului și primitorului colaborează în liniște, într-un singur organism. Studiile realizate pe pacienți cu transplanturi de organe multiple au demonstrat că himerismul puternic al anumitor celule imunitare din sânge este corelat cu o probabilitate mai mică de respingere a organului.[9] Și, așa cum arată fișele de observație medicală, îl poate ajuta pe primitorul unui

Scanned with OKEN Scanner

transplant de organ să renunțe complet la medicamentele imunosupresoare.[10]

Medicamentele imunosupresoare, folosite de obicei în cazul pacienților cu transplant, nu influențează concentrația limfocitelor Treg, dar dovezile științifice indică un rol promițător al terapiei cu Treg — un tratament care poate fi mai puțin toxic decât medicamentele clasice — în transplantul de organe. În plus, concentrația limfocitelor Treg se poate schimba în mod natural odată cu modificarea stilului de viață.[11] Atât antigenii alimentari, cât și metaboliții bacterieni pot influența limfocitele Treg. Acizii grași cu lanț scurt, care se formează atunci când bacteriile intestinale descompun fibrele din alimente integrale, cresc nivelul de limfocite Treg atât din intestine, cât și din restul organismului. În cazul oamenilor, dietele bogate în fibre au fost asociate cu o creștere semnificativă a nivelului de limfocite Treg. Unele bacterii precum clusterele antiinflamatorii din genul *Clostridium* stimulează limfocitele T tinere să se transforme în limfocite T reglatoare (Treg). Bacteriile pot să stimuleze în mod indirect celule imunitare precum macrofagele, pentru a crește concentrația de Treg. Dincolo de fibre, acele componentele ale alimentelor care reduc inflamația sau determină rezoluția ei — inclusiv polifenoli, omega-3 și vitamine imunomodulatoare (în special vitaminele D și A) — sunt promițătoare pentru stimularea limfocitelor Treg. La fel și dacă facem mișcare, ne relaxăm, socializăm și dormim așa cum ar trebui. Între timp, atunci când avem o dietă și un stil de viață care determină inflamație, acest lucru duce la un microbiom disbiotic, care contribuie la inactivarea limfocitelor Treg și la producerea limfocitelor T proinflamatorii. Studiile incipiente realizate pe pacienții cu transplant

Scanned with OKEN Scanner

de organe arată că dietele care încurajează o relație optimă între alimente, bacterii și inflamație — ca dieta mediteraneeană tradițională — sunt corelate cu rate mai mici de respingere a grefei.[12]

Menținerea sub control a inflamației ascunse încurajează corpul să accepte organul donat. În cazul pacienților cu transplant renal, concentrațiile mari de markeri de inflamație în sânge sunt asociate cu rezultate mai puțin bune legate de evoluția grefei. Acest lucru poate să ajute și la prevenirea bolilor inflamatorii cronice, pe care pacienții cu transplant de organe sunt mai predispuși să le dezvolte, în comparație cu indivizii sănătoși. Intrând într-un cerc vicios, bolile inflamatorii cronice precum obezitatea pot crește riscul de respingere a grefei. Citokinele secretate de țesutul adipos pot să amplifice reacțiile limfocitelor T față de organul transplantat și chiar să deturneze limfocitele Treg. Microbiomul disbiotic al unui individ obez, care alterează atât celulele responsabile de imunitatea înnăscută, cât și pe cele responsabile de imunitatea dobândită și întreține inflamația constantă și ascunsă, poate întoarce sistemul imunitar împotriva organului transplantat. În cazul pacienților cu transplant de organe, pierderea diversității bacteriene de la nivel intestinal este corelată cu o evoluție mai nefavorabilă[13], care poate include boala grefă-contra-gazdă, respingerea grefei și o rată de supraviețuire mai mică.

Jamie a supraviețuit atât operației, cât și recuperării dificile. S-a întors la universitate ca să-și obțină diploma în psihologie *cum laudae* și apoi a urmat facultatea de medicină, împlinindu-și dorința pe care o avusese toată viața. În cele din urmă, s-a specializat în transplant hepatic pediatric, dedicându-și viața îngrijirii copiilor care sufereau de boli hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Un tratament unic, inovator, ca al lui Jamie poate să salveze nu doar o singură viață. Prin forțarea granițelor unui teritoriu neexplorat, poate să redefinească domeniul de care aparține și poate chiar medicina în general, influențând și alte discipline. Cu toate acestea, este doar un alt element al vieții moderne care demonstrează natura dinamică a mediului nostru înconjurător, obligându-ne să regândim ce înseamnă să fii om.

***

Deși progresele medicale care ne îmbunătățesc sănătatea ne oferă speranță, ne confruntăm în continuare cu amenințări care se răsfrâng asupra mediului nostru actual. Dacă nu sunt ținute sub control, schimbările climatice ne vor modifica viața pentru totdeauna în moduri pe care nu le putem anticipa pe deplin. Pandemiile declanșate de agenți infecțioși se pot dovedi la fel de devastatoare. Ambele sunt alimentate de obiceiurile noastre alimentare, în special de metodele iresponsabile și nesustenabile folosite pentru a satisface o poftă lacomă pentru alimentele de origine animală. În acest sens, dacă am înțelege mai bine relația dintre alimentație, microorganisme și inflamație, am putea să ne adaptăm la aceste realități.

Mult timp în evoluția omenirii, epidemiile și pandemiile nu au existat. Dar, în urmă cu aproape 10 000 de ani, odată cu apariția stilului de viață agrar, oamenii au început să domesticească animale și să contracteze boli de la acestea, precum variolă de la vite, tuse convulsivă de la porci, febră tifoidă de la păsări și lepră de la bivolul de apă. Până în prezent, au murit mai mulți oameni din cauza agenților patogeni decât din

Scanned with OKEN Scanner

cauze naturale și din cauza războaielor, luate împreună. Odată cu implementarea unor măsuri sanitare mai bune, cu dezvoltarea vaccinurilor și, în cele din urmă, a antibioticelor, numărul deceselor din cauza bolilor infecțioase a început să scadă semnificativ de la jumătatea secolului XX. „Să scrii despre boli infecțioase", consemna Macfarlane Burnet în 1962, „este aproape la fel ca și cum ai scrie despre ceva ce a devenit istorie."[14] Dar, spre finalul secolului XX, acest trend a început să se inverseze. Numărul de decese din cauza bolilor infecțioase a început să crească din nou, dar de data aceasta au început să apară, cu o frecvență alarmantă, patogeni noi. Oamenii de știință au avertizat că pandemiile de natură infecțioasă pot reprezenta o amenințare la fel de mare pentru omenire precum schimbările climatice. Infecțiile, ca și bolile cronice, au devenit o problemă modernă — amplificată de inflamația ascunsă, care poate afecta imunitatea. Inflamația ascunsă crește riscul de infecții și determină un răspuns slab la vaccinare, subminând funcțiile primordiale ale inflamației. Poate determina sistemul imunitar să reacționeze exagerat în fața infecțiilor, ceea ce duce la evoluții nefavorabile.

În 2019, când a început pandemia de coronavirus, considerată a fi cea mai distructivă pandemie de la gripa spaniolă din 1918 încoace, a apărut curând o întrebare esențială: de ce unii indivizi se confruntau cu o evoluție mai gravă a bolii decât alții? Câteva tipare păreau să aibă logică. Persoanele în vârstă erau predispuse la o evoluție mai gravă. La fel și cele cu anumite probleme de sănătate, printre care obezitate, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, diabet zaharat, boli pulmonare sau renale. În unele cazuri, se părea că existau mai multe șanse ca bărbații să se

Scanned with OKEN Scanner

îmbolnăvească și să moară, în comparație cu femeile de aceeași vârstă. Femeile, obișnuite să combată patogenii care le amenințau copiii nenăscuți, pot avea răspunsuri imune inițiale mai puternice și mai rapide împotriva germenilor (și, astfel, tind să aibă un risc mai mare de răspuns autoimun). Și cantitatea de agenți patogeni contractați de o persoană pare a fi importantă.[15] Lucrătorii din domeniul sanitar, care au fost expuși la încărcături virale mari în timp ce acordau asistență medicală pacienților, erau mult mai susceptibili decât publicul general. Existau mai multe șanse ca virusul să se replice și să se răspândească în organismele lor înainte ca sistemul imunitar să îl poată ține sub control.

Dar infecțiile severe nu erau specifice doar persoanelor în vârstă, celor cu probleme de sănătate preexistente, lucrătorilor din domeniul sanitar sau din alte domenii esențiale. Erau frecvente cazurile care păreau excepții, precum o femeie de 20–30 de ani, fără istoric medical, care a ajuns în secția de terapie intensivă având nevoie de asistență medicală pentru probleme cardiace și pulmonare, sau un alergător de maraton, în vârstă de 40 și ceva de ani, care a murit. Grupul foarte divers al pacienților care mureau din cauza infecțiilor grave era format din oameni bătrâni și tineri, bolnavi și sănătoși deopotrivă. În timp ce oamenii de știință se chinuiau să înțeleagă mai bine de ce se întâmpla acest lucru, părea că inflamația și sistemul imunitar jucau un rol fundamental. Acest lucru se întâmpla la mult timp după ce Virchow se străduise să înțeleagă mecanismul din spatele epidemiei de tifos din Prusia, în 1848, inițiind astfel studiul complicat al inflamației, sau la mult timp după ce Mecinikov, încurajat de descoperirea revoluționară a macrofagelor în Messina,

Scanned with OKEN Scanner

se gândise la legăturile dintre acestea și patogeni, în timpul unei pandemii de holeră din 1890.

Când un agent patogen intră pentru prima dată în corpul uman, sistemul imunitar înnăscut reacționează în câteva minute. Acest răspuns primar, determinat de structurile proteice întâlnite la mulți agenți patogeni, este amplu și intens, îndreptat spre orice pare să fie îngrijorător, fără nicio discriminare, compensând lipsa de precizie cu viteza. Sistemul imunitar înnăscut încearcă să tempereze infecția, împiedicând-o să scape de sub control, până când sistemul imunitar dobândit poate să se alăture acestor forțe.

Majoritatea agenților patogeni încearcă să păcălească sistemul imunitar ca să-și asigure supraviețuirea.[16] Un virus poate să inactiveze interferonul, una dintre primele citokine produse în urma contractării unui patogen, care interferează cu replicarea virală, câștigând mai mult timp ca să se răspândească nedetectat prin corp. Un virus poate invada celulele și organele, producând vătămări. Dar atât timp cât infecția nu urmărește cedarea imediată a unor organe sau vase de sânge vitale — așa cum se întâmplă în cazul virusului Ebola* —, riscul de moarte depinde, în mod normal, de modul în care sistemul imunitar reacționează față de virus. Trebuie să ne temem, chiar mai mult decât de un nou patogen, de capriciile corpurilor noastre familiare.

Inițial, agentul patogen în sine sau o reacție imună echilibrată față de acesta declanșează majoritatea simptomelor — precum febra care anunță corpul despre atac sau tusea și scaunele moi, prin care sunt

* Chiar și în cazul virusului Ebola, modul în care sistemul imunitar răspunde la virus (inclusiv capacitatea de a genera o inflamație exagerată) joacă un rol important în evoluția bolii[17].

Scanned with OKEN Scanner

eliminate particule infecțioase microscopice. Dar, dacă sistemul imunitar nu reușește să controleze agentul patogen cu o violență reținută, poate recurge mai târziu la un val de inflamație dezlănțuită[18]. În acest caz, celulele sistemului imunitar eliberează cantități uriașe de citokine, într-o încercare frenetică de a lupta împotriva agentului patogen respectiv, lezând prea multe țesuturi sănătoase în timpul luptei. Dacă sistemul imunitar este instabil și ușor de stimulat, poate să reacționeze astfel chiar și când patogenul este ușor de îndepărtat. Macrofagele sunt unii dintre principalii vinovați[19] în cazul acestui răspuns imun hiperactiv, patologic, declanșat de imunitatea înnăscută, care implică, în cele din urmă, și imunitatea dobândită. Acest fenomen a fost denumit „furtuna de citokine" sau „sindromul de activare macrofagică", dar în prezent nu există nicio definiție agreată.[20] Și poate fi considerat, în caz de recurență, chiar o complicație a bolilor neinfecțioase, printre care anumite boli autoimune.

Multe persoane din secțiile de terapie intensivă mor mai degrabă din cauza acestei explozii de inflamație inexplicabilă decât din cauza agentului patogen în sine. Plămânii și căile respiratorii se inflamează, devin presărate cu „zone opace de tip sticlă mată", zone gri care apar pe radiografii și seamănă cu sticla translucidă, din care sunt realizate ușile pentru cabinele de duș. Plămânii se umplu cu lichid și nu se mai oxigenează, impunându-se folosirea unui ventilator. Cheagurile de sânge tind să se formeze mai ușor, lăsând organele vitale fără oxigen.[21] Infarcturile, alimentate de inflamație, se pot produce chiar și în absența formării de plăci semnificative în artere. Miocardul, care este inflamat, se străduiește să pompeze sânge în corp și este predispus la aritmii. Intestinele devin

Scanned with OKEN Scanner

permeabile, permițând bacteriilor să pătrundă în circulație, iar creierul poate să cedeze din cauza inflamației letale. Această furtună poate să contribuie la cedarea aproape în totalitate a organelor. Pe măsură ce starea pacientului se înrăutățește, tensiunea arterială scade, iar frecvența respiratorie și ritmul cardiac cresc. Pacientul începe să aibă febră sau — în mod paradoxal — corpul i se răcește. Mintea îi este încețoșată, deconectată de la funcțiile sale obișnuite. Îi cedează numeroase organe și în cele din urmă se instalează decesul. Dacă un agent patogen poate să mutileze, atunci sistemul imunitar, în ciuda intențiilor sale binevoitoare, poate să omoare.

În cazul unei afecțiuni virale, granița dintre inflamația benefică și cea dăunătoare poate fi neclară și greu de definit. La urma urmei, o anumită doză de inflamație este indispensabilă pentru combaterea agenților patogeni. Iar furtuna de citokine — acestea fiind de ordinul sutelor, atât proinflamatorii, cât și antiinflamatorii — este interdependentă, ele stimulându-se și inhibându-se reciproc, în bucle de feedback complicate. Cu toate că nu există criterii de diagnostic universale pentru această inflamație devastatoare, stabilirea pragului dintre inflamația productivă și cea patologică poate avea implicații importante. Acesta le poate permite doctorilor să intervină devreme, înainte ca furtuna să scape de sub control, și să administreze medicamente care combat inflamația într-o manieră potrivită.

O reacție imună exagerată poate să explice de ce unii indivizi tineri și evident sănătoși pot să se îmbolnăvească grav și să moară în timpul epidemiilor și al pandemiilor, așa cum s-a întâmplat în cazul pandemiei de coronavirus din 2019 (o afecțiune respiratorie în principiu, dar care nu afectează doar plămânii), al

Scanned with OKEN Scanner

epidemiilor de SARS, MERS și H1N1, sau al pandemiei de gripă spaniolă din 1918, când un virus gripal s-a transmit de la păsările sălbatice* la oameni, omorând aproximativ 50 de milioane de persoane din întreaga lume. În plus, cei care supraviețuiesc unei boli infecțioase grave se plâng de consecințele de lungă durată. A sta internat mai mult de o săptămână la terapie intensivă poate fi similar cu o leziune craniană majoră și este posibil ca organele lezate să nu-și redobândească în totalitate funcțiile pierdute. La mult timp după însănătoșire, inflamația persistentă poate să alimenteze tulburări curente precum oboseală, dureri de cap, insomnie, pierderea gustului sau a mirosului, confuzie, dureri musculare, probleme cardiace sau pulmonare. Pentru unii oameni, daunele sunt ireversibile.

Furtunile inflamatorii pot avea loc din cauză că sistemul imunitar este impetuos, păstrând o flacără aprinsă chiar și după ce infecția a dispărut sau din cauză că agentul patogen se replică prea repede, ceea ce face ca mecanismele de apărare imune să nu mai poată fi controlate. Poate că încărcătura virală inițială a fost mare sau imunitatea pacientului a fost slăbită, permițând agentului patogen să disemineze cu ușurință. Și factorii genetici pot să explice[23] de ce oamenii pot să reacționeze diferit față de același agent patogen.**

---

* S-a crezut că virusul gripei din 1918 era de origine aviară, dar este neclar dacă au existat și gazde intermediare (cum ar fi porcii). Strămoșul viral aviar nu a fost descoperit. Acum, mulți oameni de știință cred că s-a transmis direct de la păsări la oameni, o idee care este larg, dar nu universal acceptată.[22] În mod similar, încă nu există răspunsuri legate de modul în care SARS-CoV-2 și alte coronavirusuri s-au răspândit la oameni.

** De exemplu, unele variații genetice (gene alele) în cazurile severe ale anumitor infecții virale sunt corelate cu o imunitate înnăscută slabă sau cu inflamație hiperactivă în timpul bolii. *IFITM3* este o genă stimulată de interferon și proteina pe care o codifică

Scanned with OKEN Scanner

Dar inflamația ascunsă poate să joace un rol important și în răspunsurile imune eterogene. Persoanele care se confruntă cu inflamația ascunsă au tendința de a avea o imunitate slăbită și, totodată, un sistem imunitar impulsiv, fiind mai predispuse la o inflamație copleșitoare, nepotrivită, în timpul unei infecții. Mulți dintre cei cu un risc ridicat de evoluție nefavorabilă a unei infecții suferă de inflamație ascunsă și de boli inflamatorii cronice[25].* Obezitatea, de exemplu, este un factor de risc major[26] pentru o evoluție nefavorabilă în cazul bolilor infecțioase. Acest risc este parțial corelat cu mecanica respirației. De exemplu, cantitățile mari de grăsime pot să comprime plămânii, să intensifice gradul de obstrucție ventilatorie și să împiedice schimbul de gaze. Dar persoanele obeze prezintă, de asemenea, un nivel considerabil de inflamație, atât la nivelul plămânilor, cât și în restul organismului. Grăsimea lor este un organ imun care eliberează hormoni și citokine inflamatorii în mod permanent. Sistemele lor imunitare pot să reacționeze exagerat[27], iar moleculele de semnalizare care reduc sau elimină inflamația sunt afectate.

În cazul persoanelor în vârstă, un alt grup vulnerabil, celulele senescente se acumulează în plămâni și în alte părți ale organismului, iar inflamația asociată

---

interferează cu pătrunderea virusului gripal în celule. Variațiile genetice (alelele) nefuncționale ale *IFITM3* sunt prezente în proporție de 1 la 400 de europeni și sunt frecvente mai ales în cazul japonezilor și al chinezilor. Acești indivizi pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta forme grave pe fondul contractării virusului gripal. În plus, persoanele spitalizate cu gripă sunt mai predispuse să aibă gena *IFITM3* nefuncțională.[24] Cu toate acestea, majoritatea persoanelor cu o aberație genetică la nivelul *IFITM3* nu întâmpină probleme în combaterea virusului gripal.

* Chiar dacă este independentă de inflamație, o boală cronică poate să scadă pragul disfuncției unui organ și să slăbească imunitatea.

Scanned with OKEN Scanner

cu înaintarea în vârstă, care se răspândește în tot corpul, crește probabilitatea declanșării unei furtuni inflamatorii. Vârsta afectează toate tipurile de celule ale sistemului imunitar. Macrofagele, precum descoperitorul lor, se confruntă cu semnele trecerii timpului. În corpurile îmbătrânite, macrofagele, care sunt responsabile cu combaterea amenințărilor și eliminarea resturilor celulare pe parcursul vieții, nu mai ingerează patogeni, resturi celulare sau alte materii și nu mai apără organismul împotriva lor, ca înainte, producând astfel în mod constant iritarea sistemului imunitar și inflamație. Macrofagele își pierd, de asemenea, abilitățile de reparare a țesuturilor și de determinare a rezoluției inflamației. Iar macrofagele bătrâne se poticnesc atunci când prezintă particule străine limfocitelor, având un discurs incoerent. În cazul persoanelor în vârstă, limfocitele T tinere care vânează noi agenți patogeni sau limfocitele B, care produc anticorpi specifici, încep să scadă ca număr. Astfel, sistemul imunitar îmbătrânit poate să-și amintească modul în care să combată anumiți agenți patogeni în urma întâlnirilor anterioare cu aceștia, dar cu agenții patogeni noi este mai dificil, creând un teren fertil pentru dezvoltarea inflamației cronice și declanșarea inflamației ascunse.

Protecția imună scade, în mod natural, odată cu vârsta, dar inflamația ascunsă interferează cu acest proces. Aceasta afectează imunitatea și în cazul tinerilor, și în cel al bătrânilor. Slăbește deopotrivă răspunsul imun înnăscut și cel dobândit la o infecție. Inflamația ascunsă este, de asemenea, o diversiune care determină „aglomerarea scenei" odată ce un agent patogen pătrunde în corp, astfel că pentru celulele imune este mai dificil să declanșeze un atac corespunzător și eficient împotriva intrusului. Această întârziere — o

Scanned with OKEN Scanner

fereastră de timp esențială, care afectează evoluția bolii — presupune că agentul patogen are un avantaj[28] în luptă, replicându-se necontrolat înainte de a atrage prea mult atenția asupra sa, distrugând țesuturi și declanșând inflamația. Apoi celulele imune își pierd controlul încercând să compenseze timpul pierdut, determinând accese necontrolate de inflamație în tot organismul. Când imunitatea este afectată, atât infecția, cât și sistemul imunitar pot să devină de necontrolat, determinând efecte secundare profunde.

În plus, indivizii cu inflamație ascunsă, precum cei obezi sau în vârstă, au șanse mai mici să dezvolte răspunsuri imune puternice la vaccinuri. Un vaccin simulează o infecție naturală, generând limfocite T și B care să recunoască și să elimine agentul patogen dacă îndrăznește să pătrundă din nou în corp. Imunologii descoperă că anumite vaccinuri antrenează, pe lângă imunitatea dobândită, și pe cea înnăscută. Inflamația cronică de nivel scăzut poate să afecteze capacitatea sistemului imunitar de a stoca informații despre interacțiunile anterioare cu agenții patogeni, reducând eficacitatea vaccinurilor.

Inflamația ascunsă poate fi implicată în declanșarea unor răspunsuri nefavorabile față de infecții. Dar alegerile alimentare, care ajută la reglarea inflamației ascunse, nu ne afectează doar capacitatea de a combate agenții patogeni responsabili de declanșarea epidemiilor și a pandemiilor, ci și predilecția noastră de a-i înmulți. Evoluționiștii dau vina, în mare parte, pe creșterea animalelor — generată de o cerere globală uriașă pentru alimente de origine animală — pentru apariția anumitor agenți patogeni puternici, care au determinat infecții noi și letale în cazul oamenilor. Producerea unei cantități suficiente de carne pentru

Scanned with OKEN Scanner

populație duce în mod inevitabil la existența unor metode de producție care determină inflamarea și îmbolnăvirea animalelor. Animalele se vânează și se devorează unele pe altele în lumea naturală, dar țin cont de o regulă constantă: aproape mereu prada își depășește numeric cu mult prădătorii. Tigrii, de exemplu, sunt animale solitare.

Consumul tot mai ridicat de alimente de origine animală la nivel global — asupra căruia doctorii și oamenii de știință au atras atenția de multă vreme, considerându-l dăunător pentru sănătate — modifică și echilibrul natural dintre oameni și germeni, transformând microorganismele inofensive într-unele dăunătoare.[29] De exemplu, virusul gripei aviare este inofensiv la început, stabilindu-se în intestinele păsărilor acvatice, precum lebedele. Se replică și trăiește în armonie cu gazda până când este regurgitat în apă și ingerat de o altă lebădă, un ciclu care a persistat de milioane de ani. Dar apoi lebăda este scoasă din lac și înghesuită într-un țarc întunecat și mizerabil, alături de sute sau mii de alte animale. Stând în propriile fecale, face răni și nu se poate mișca, iar propriile secreții îi ard pielea. Corpul i se inflamează și animalul se îmbolnăvește cronic, ajungând să aibă o imunitate slabă și deficitară. Fecalele lebedei, pline de copii ale virusului, se scurg, să spunem, pe capul unei găini și ajung în intestinele acesteia. Virusul trebuie să se adapteze la noua lui gazdă, o pasăre terestră, suferind mutații. Își dezvoltă noi metode de deplasare și se răspândește la diferite organe. Poate să ajungă la plămâni și este eliminat pe calea aerului, învățând cum să supraviețuiască în afara gazdei sale. Virusul gripei aviare, care odată era inofensiv, în general, pentru păsări și oameni deopotrivă, suferă mutații și se transformă

Scanned with OKEN Scanner

într-o tulpină care omoară jumătate dintre găinile pe care le infectează și își așteaptă răbdător șansa de a declanșa o pandemie umană.

Majoritatea interacțiunilor dintre celulele sistemului imunitar și agenții patogeni nu sunt menite să declanșeze un război, iar infectarea se bazează pe un continuum. Dar fermele de animale, piețele de animale vii și alte locuri în care se găsesc condiții similare perturbă această înclinație naturală spre cooperare. Produc prăzi ușoare: animale înghesuite, bolnave și imobilizate, care nu au aer sau nu văd lumina soarelui. Agenții patogeni, stimulați, se pot transforma în organisme capabile de o violență nefirească. Victimele lor sunt atât de aproape și atât de multe, încât moartea unei gazde nu le mai pare atât de înfricoșătoare ca înainte. Cea mai mare parte dintre antibioticele vândute în Statele Unite[30] sunt administrate animalelor din fermele zootehnice — fiind folosite adeseori pentru a le îngrășa — și astfel se produc agenți patogeni puternici, rezistenți la medicamentele existente.

Fermele zootehnice în care sunt crescute majoritatea animalelor ucise și consumate în Statele Unite nu încurajează doar apariția bolilor, ci și diseminarea acestora. Dispersează agenți poluanți și deșeuri menajere în comunitățile locale, contaminând aerul, solul și apele și afectează în mod direct flora și fauna. Agenții patogeni născuți dintr-o suferință neîncetată sunt eliberați în lume pentru a alimenta un ciclu al angoasei.

Relația noastră cu microorganismele este adeseori înfățișată ca o luptă neobosită, o bătălie între specii care încearcă să fie una mai deșteaptă ca cealaltă. Evoluționistul Leigh Van Valen a inclus în ipoteza Reginei Roșii, pe care a elaborat-o, ideea unei „curse a înarmării" între specii care evoluează împreună, făcând

Scanned with OKEN Scanner

referire la situația dificilă a lui Alice din *Alice în Țara Oglinzilor* a lui Lewis Carroll, atunci când Regina Roșie îi spune că trebuie să alerge doar ca să rămână în loc, pentru că lumea se schimbă repede. Dar noi trebuie să facem și mai mult decât să învingem agenții patogeni: trebuie să învățăm și cum să trăim cu ei, să cultivăm relații tolerante, poate chiar simbiotice cu cei care trăiesc în noi, pe noi și în jurul nostru, acționând astfel încât să susținem trocurile naturale dintre oameni și microorganisme, în loc să le distrugem. Răspunsul imun, modelat de-a lungul mileniilor de forțele evolutive, pentru a combate agenții patogeni, găsește noi inamici în alimentație, dar și noi prieteni printre microorganisme. Agenții patogeni ne ajută să ne consolidăm mecanismele de apărare împotriva lor, iar comportamentele lor — atât înăuntrul, cât și în afara organismului nostru — sunt influențate de ale noastre.

***

Sănătatea oamenilor şi a planetei este, de asemenea, strâns corelată cu alimentaţia şi inflamaţia. În anii 1960, pe când era student, omul de ştiinţă Walter Willett — ale cărui studii nutriţionale aveau să susţină observaţiile de o importanţă istorică ale lui Ancel Keys despre zona mediteraneeană — a devenit interesat de un curs la care se înscrise şi pe care îl susţinea Georg Borgstrom, autorul cărţii *The Hungry Planet*, care făcea referire la schimbările climatice, o idee care pe atunci abia prindea contur. După mai bine de 50 de ani, Willett a devenit copreşedintele unei comisii pentru alimentaţie, sănătate şi mediu, denumită EAT-Lancet, care a adunat 37 de oameni de ştiinţă remarcabili din 60 de ţări, având o vastă experienţă în mai multe domenii, de la sănătate

Scanned with OKEN Scanner

publică și agricultură la științe politice și sustenabilitatea mediului înconjurător. Schimbările climatice devenise cea mai urgentă problemă a secolului.

În timp ce planeta își continuă ascensiunea periculoasă spre temperaturi și mai mari, va deveni din ce în ce mai copleșită de problema pădurilor care ard și a orașelor care sunt inundate, de valurile de canicula și de secetă. Și mai multe specii de plante și de animale vor dispărea, reducându-se și mai mult diversitatea — și astfel sănătatea — ecosistemelor. Schimbările climatice nu ne distrug doar capacitatea de a produce suficientă mâncare pentru aproape zece miliarde de oameni, câți vor fi până în 2050, ci ne alterează în mod irevocabil și hrana. „Fiecare frunză și fiecare fir de iarbă crescute pe pământ conțin tot mai multe zaharuri, ca urmare a faptului că nivelul emisiilor de carbon continuă să crească", notează matematicianul Irakli Loladze, „diluând alți nutrienți din lanțul nostru trofic."[31]

Raportul publicat de EAT-Lancet în 2019 prezenta legătura complicată dintre sănătatea omului și cea a planetei. Cea mai bună armă nu doar împotriva majorității cazurilor de deces și dizabilitate din lume, ci și împotriva distrugerii actuale a planetei este alimentația. De exemplu, emisiile de gaze cu efect de seră provenite de la animalele din ferme reprezintă unul dintre cei mai mari factori care contribuie la schimbările climatice. Sectorul zootehnic este, de asemenea, un factor semnificativ al defrișării, ceea ce forțează animalele să migreze din cauza pierderii habitatului. Iar acest lucru le poate expune altor oameni și altor animale, de la care să preia alți agenți patogeni sau cărora să le transmită alți agenți patogeni. Odată cu eliminarea combustibililor fosili, unele modificări în modul în care hrana noastră va fi produsă și consumată vor fi esențiale, pentru

Scanned with OKEN Scanner

ca pe pământ să nu se instaleze haosul în următoarele decenii, iar locuitorii să nu fie afectați de subnutriție și boli grave, care ar fi putut fi prevenite.

În general, raportul solicita o reducere radicală a aportului de alimente de origine animală și o creștere a celui de alimente de origine vegetală. Jumătate din „farfuria planetei sănătoase" ar trebui să conțină legume și fructe, iar restul, cereale integrale, leguminoase, nuci și alte plante bogate în grăsimi. Opțiunea de a include alimente de origine animală ar trebui limitată la nivelul pe care îl poate suporta planeta, fiind redusă la dimensiunea unor porții specifice. Cei care mănâncă astfel își vor umple farfuriile cu alimente din plante integrale. Pot alege să consume un pahar mic de iaurt la micul-dejun în unele dimineți, un ou sau două o dată pe săptămână la *brunch* sau poate o porție de pește sau de pui o dată sau de două ori pe săptămână.

Aceste similarități între o dietă pentru sănătatea planetei și una care ajută la controlarea inflamației, îngrijind sănătatea individului, sunt evidente. Într-adevăr, după cum a observat Willett, aportul recomandat de carne era cu puțin mai mare[32] decât ceea ce raportase Ancel Keys în timpul observațiilor sale din zona Mediteranei. Willett a publicat în colaborare[33] un document oficial* pe această temă, un răspuns susținut de dovezi prin care corecta istoriile revizioniste despre

* Documentul, publicat în 2017, a fost solicitat de True Health Initiative, o organizație nonprofit fondată de David Katz, care deține un doctorat în medicină și cu un masterat în sănătate publică. True Health Initiative este formată dintr-o coaliție globală de experți care militează pentru recomandări legate de alimentație și stil de viață, care să se bazeze pe studii științifice. Autorul principal al studiului a fost Katherine Pett, cu specializări în chirurgie, științele educației și nutriție, iar printre ceilalți autori s-au numărat Joel Khan, doctor în medicină, Walter Willett, doctor în medicină și sănătate publică, și Katz.

Scanned with OKEN Scanner

munca lui Keys și cercetările din domeniul nutriției care au urmat, verificând rapoarte arhivate și materiale din surse primare — o sarcină complexă. Dacă istoria este, așa cum scrie Julian Barnes, „acea certitudine apărută în punctul în care scăpările de memorie se împletesc cu lacunele documentare", această certitudine anume ne poate influența viitorul.[34]

Dacă mâncăm și trăim astfel încât să evităm inflamația ascunsă, acest lucru ne va ajuta să restabilim echilibrul ecosistemelor din interiorul nostru și din jurul nostru, prevenind bolile inflamatorii cronice — care sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de îmbolnăviri și decese cu care se confruntă oamenii moderni —, precum și evenimentele catastrofale care ne amenință existența pe pământ. Aceasta ne echilibrează răspunsul imun și ne întărește imunitatea, în timp ce previne reacțiile exagerate față de patogeni și alți factori declanșatori, astfel încât inflamația să fie controlată în mod adecvat și eliminată rapid. De asemenea, ne ajută să descoperim potențialul extraordinar al lumii moderne de a îmbunătăți sănătatea și a crește longevitatea omului.

Cu îngrijirea corespunzătoare, mulți copii născuți în secolul XXI își vor putea celebra aniversarea de 100 de ani. Afecțiuni care cândva erau letale acum sunt tratabile datorită progreselor medicale extraordinare, care continuă să se extindă. Transplanturile de organe multiple pot deveni, într-o zi, un lucru obișnuit, iar organele provenite de la oameni vor fi înlocuite, în cele din urmă, de proteze, precum protezele valvulare cardiace sau protezele pentru genunchi. Medicamentele clasice, care slăbesc sistemul imunitar — cu diferite intensități și precizii — sunt înlocuite de cele care influențează răspunsul imun în alte moduri: de exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

medicamente care stimulează căile de semnalizare a rezoluției, imunomodulatoare care presupun un risc mic de efecte secundare sau cele care stimulează celulele imune să atace tumorile maligne.

Dacă vrem să supraviețuim — și *să ne dezvoltăm* — în acest nou mediu, adaptându-ne la punctele forte și slabe ale acestuia, culegându-i beneficiile în timp ce îi tolerăm poverile, trebuie să mâncăm și să trăim astfel încât să respectăm limbajul sistemului imunitar — un demers ghidat nu doar de istoria și cultura bogată a trecutului nostru, ci și de promisiunea unui viitor extraordinar.

***

Vara primului an de pandemie a fost caracterizată de evenimente meteorologice extreme, răspândite în toată lumea. În Statele Unite, a fost una dintre cele mai călduroase și secetoase veri din istorie, cu multe valuri de caniculă care au afectat țara. Uraganele au lovit sudul, apoi au înaintat cu violență spre est, producând pagube și pene de curent uriașe. Vestul mijlociu al Statelor Unite, din Iowa în Ohio, a fost măturat de furtuni puternice, cu rafale de vânt devastatoare, care au distrus culturile și infrastructura. Numeroase incendii de vegetație, întețite și alimentate de rafale de vânt violente, terenuri uscate și fulgere provocate de furtuni au distrus milioane de hectare în California, Oregon și Washington, dar și în alte regiuni din vest, stabilind recorduri absolute și determinând pătrunderea de particule fine, pe cale aeriană, adânc în plămâni.

Dar, în timp ce mergeam pe străzile din Manhattan în vara aceea, cenușa orașului era o promisiune a

Scanned with OKEN Scanner

renașterii. Restaurantele care se aflau în dificultate începeau să se reinventeze, oferind meniuri la pachet, meniuri congelate și semipreparate sau chiar picnicuri în parc, cu respectarea distanțării sociale. Oamenii își foloseau bucătăriile, punând câteva semințe de broccoli într-un borcan ca să germineze. Sau coceau pâine săptămânal. În locuințele din tot orașul, oamenii încercau să se protejeze de amenințarea unui nou virus, consumând în special alimente care întăreau imunitatea — precum fructe de pădure, verdețuri, leguminoase, ciuperci, roșii, ceapă, morcovi, crucifere, usturoi, nuci și semințe.

Parcurile și grădinile s-au umplut de oameni, pentru că mulți au descoperit locuri de refugiu noi, secrete, în spațiile verzi familiare. Alergau, mergeau cu bicicleta, făceau drumeții și se plimbau în aer liber mai mult ca niciodată. Într-un loc care a favorizat mereu o întâlnire a minților din toate domeniile și păturile sociale și o conexiune cât mai mare între oameni, absența acestor întâlniri reale — fie ele întâmplătoare sau stabilite, relaxate sau profunde — nu a făcut decât să sublinieze rolurile esențiale pe care acestea le au în sănătatea și starea de bine a unei persoane, roluri pe care tehnologia nu ar putea îndrăzni vreodată să le înlocuiască în totalitate. S-a produs și o schimbare subtilă în mulțimea de sunete caracteristice orașului. Pe lângă cele specifice îmbolnăvirii, dorinței, nenorocului și monotoniei, au apărut și altele. Zgomotul de fond liniștitor al unei trupe de pop-up jazz în Central Park, ai cărei membri stăteau la o distanță de doi metri unul de altul, în iarba udă. Concerte improvizate la spital, organizate în spații destinate prelegerilor și conferințelor, în care lucrătorii din domeniul sanitar cântau, fie vocal, fie instrumental, pentru colegii

Scanned with OKEN Scanner

bolnavi sau decedați. Notele melodioase scoase de vioara unei vecine de pe același etaj, colofoniul cu care își freca arcușul permițându-mi să o aud bine în atâtea nopți. Și apoi notele unui *blues* pe care Jay l-a compus când voia o pauză de la muncă, stând aplecat deasupra unei chitare îndrăgite din copilărie. Muzica, un fel de rugăciune a orașului și a locuitorilor săi, o mutație a durerii sale, însemna mult mai mult de atât. A pătruns în noi și ne-a stimulat celulele obosite să producă rezolvine și alte molecule mici, nevăzute și neauzite, care circulă prin mintea și corpul nostru, încercând să domolească flacăra dinăuntru și de dincolo de noi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Mulțumiri

De-a lungul anilor pe care i-am petrecut scriind *Focul tăcut*, am primit sprijinul neprețuit al partenerului meu, Vikram, care a revizuit manuscrisul și a făcut observații critice precise și importante. Fiica noastră, Fiona, care s-a născut la jumătatea manuscrisului, a fost o distragere binevenită de la toate acestea. Am avut o echipă extraordinară de editori și agenți literari. Sârguința Jessicăi Yao și observațiile esențiale venite din partea ei și a lui Will Hammond au contribuit la modelarea acestei povești. Alison Lewis și Zoë Pagnamenta m-au îndrumat pe tot parcursul, așa cum a făcut și Sally Holloway.

Această carte a fost inspirată de munca a numeroși medici și oameni de știință dedicați. Am avut privilegiul de a-i intervieva pe câțiva în mod direct, printre care T. Colin Campbell, Benoit Chassaing, Harold Dvorak, Caldwell Esselstyn, Luigi Ferrucci, Gökhan

Hotamisligil, Tomoaki Kato, Peter Libby, Paul Ridker, Charles Serhan, Justin Sonnenburg și Walter Willett.

Apreciez încurajările timpurii venite din partea lui Ethan Schmidt, Lauren Sandler și Timothy Williams, precum și feedbackurile oferite pe anumite fragmente din text de alți câțiva prieteni, membri ai familiei și colegi, printre care Shalini Ravella, Krishna Ravella, Shoma Brahmanandam, Stephen Morse, Ruslan Medzhitov, Katherine Pett și Henry Blackburn — care, deși e trecut bine de 100 de ani, a fost generos în comentarii.

Această carte nu ar fi existat fără părinții mei, Raja și Vijaya Ravella, cărora le voi rămâne îndatorată pentru totdeauna. Le mulțumesc lui Maddikunta și regretatei Geeta Brahmanandam pentru că m-au primit în viețile lor acum mulți ani. Și sunt recunoscătoare pentru susținerea venită din partea membrilor familiei mele extinse, printre care Paula Acosta, Christine Hsu, Yvonne Parris, Mana Raval, Ricardo Rubi, Avni Shah, Alice Wang și Neha Wattas.

Scanned with OKEN Scanner

NOTE

Scanned with OKEN Scanner

NOTE GENERALE

Aceste note nu se vor a fi exhaustive. În schimb, scopul acestora este de a oferi îndrumări suplimentare în cazul în care cititorul va dori să studieze în profunzime unele dintre subiectele pe care le-am discutat în această carte. Am pătruns în istoria vastă a imunologiei odată ce am început să fac o documentare extinsă a vieții și muncii controversate a lui Rudolf Virchow. Cartea lui Erwin H. Ackerknecht, *Rudolf Virchow: Doctor, Statesman, Anthropologist*, apărută la University of Wisconsin Press, Madison, 1953, rămâne o biografie relevantă și cuprinzătoare a lui Virchow în limba engleză. Mi-au fost de ajutor și lucrarea lui Byron A. Boyd, *Rudolf Virchow: The Scientist as Citizen*, apărută la Garland Publishing, New York, 1991, dar și cea a lui Brian L.D. Coghlan și Leon P. Bignold, *Virchow's Eulogies: Rudolf Virchow in Tribute to his Fellow Scientists*, apărută la Birkhauser, 2008, care include traduceri ale elogiilor scrise de Virchow în onoarea unui număr de colegi, discipoli și profesori renumiți ai săi. Lucrările și prelegerile lui Virchow au contribuit la documentarea muncii mele, printre care câteva documente traduse și editate de L.J. Rather: *Disease, Life and Man: Selected Essays by Rudolf Virchow, Collected Essays on Public Health and Epidemiology*, publicată la Stanford University Press, Stanford, 1958, și *A Commentary*

on the Medical Writings of Rudolf Virchow, apărută la Norman Publishing, San Francisco, 1990. Lucrarea lui Virchow, *Thrombosis and Emboli*, publicată la Science History Publications, Canton, Massachussetts, 1998, tradusă de Axel C. Matzdorff și William R. Bell, prezintă o fereastră clară pentru cunoașterea abordărilor sistemice ale acestuia, întrucât descrie în mod corect formarea cheagurilor de sânge și embolia. În lucrarea *Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology*, apărută la Kessinger Publishing, Whitefish, Montana, 2008, sunt traduse de către Frank Chance 20 de prelegeri remarcabile susținute de Virchow la Institutul de Patologie din Berlin în 1858. În *Letters to His Parents, 1839 to 1864*, lucrare apărută la Science History Publications, Canton, Massachussetts, 1990, o colecție de scrisori care îi aparțin lui Virchow, traduse de L.J. Rather și editate de Marie Rabl, sunt divulgate multe dintre ambițiile sale timpurii și caracteristici personale, cum este și cazul unui eseu redactat în anii de liceu, care este tradus de Karel B. Absolon și inclus în lucrarea *Virchow on Virchow*, apărută la Kabel Publishers, Rockvill, Maryland, 2000.

În lucrarea *Immunity: How Ellie Metchnikoff Changed the Course of Modern Medicine*, publicată la Chicago Review Press, Chicago, 2016, Luba Vikhanski oferă o biografie modernă excelentă a omului de știință a cărei viață personală și profesională este explorată de-a lungul acestei cărți. Dat fiind că Mecinikov este o personalitate complexă și uneori controversată, trebuie să fie luate în considerare perspectivele mai multor autori, pentru a oferi cea mai bună descriere a sa, printre care cea făcută de Alfred I. Tauber și Leon Chernyak, în lucrarea *Metchnikoff and the Origins of Immunology: From Metaphor to Theory*,

Scanned with OKEN Scanner

publicată la Oxford University Press, Oxford, 1991, dar și cea a soției sale, Olga Mecinikov, surprinsă în lucrarea *Life of Ellie Metchnikoff, 1845–1916*, apărută la Constable, Londra, 1921. Am consultat și *The Story of an Idea: E. Metchnikoff's Work, Embryogenesis, Inflammation, Immunity, Aging, Pathology, Philosophy*, semnată de Alexander Besredka, publicată la Maverick Publications (Bend, Oregon, 1979) și tradusă de Abraham Rivenson și Rolf Oestreicher; *Man with a Microscope: Elie Metchnikoff*, semnată de Elaine Madus și apărută la J. Messner, New York, 1968; *Makers of a New France*, semnată de Charles Dawbarn și publicată la Mills and Boon, Londra, 1915; *The Celebrities of Our Time*, semnată de Herman Bernstein și apărută la Hutchinson, Londra, 1924. „My Stay in Messina (Memories of the Past, 1908)", un eseu inclus într-o colecție de memorii a lui Mecinikov intitulată *Souvenirs*, publicată la En Langues Étrangères, Moscova, 1959, tradus de Claudine Neyen, conține o descriere a descoperirii fagocitozei. Alte lucrări ale lui Mecinikov oferă o fereastră largă către cercetările sale aprofundate legate de inflamație și boală, printre care *Immunity in Infective Diseases*, tradusă de F.G. Binnie, apărută la Cambridge University Press, Cambridge, 1905; *The New Hygiene: Three Lectures on the Prevention of Infectious Diseases*, publicată la W.T. Keener, 1910; *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*, tradusă de P.C. Mitchell, apărută la The Knickerbocker Press, New York, 1908; *Founders of Modern Medicine: Pasteur, Lister, Koch*, tradusă de David Berger, apărută la Walden Publications, New York, 1939; *The Nature of Man: Studies in Optimistic Philosophy*, tradusă de P. Chalmers Mitchell, apărută la G.P. Putnam's Sons, Londra, 1903. În *Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation*, prelegeri

Scanned with OKEN Scanner

care au fost susținute la Institutul Pasteur în 1891 și apoi au fost traduse de F.A. Starling și E.H. Starling, lucrare apărută la Dover Publications, New York, 1968, Mecinikov analizează mecanismele inflamației de-a lungul ierarhiei taxonomice a regnului animal, cu un entuziasm caracteristic pentru acest subiect.

Câteva lucrări despre Paul Ehrlich sunt revelatoare, printre care *Paul Ehrlich*, semnată de Martha Marquardt, publicată la Editura Henry Schuman, New York, 1951; *Paul Ehrlich: Scientist for Life*, semnată de Ernst Baumler, publicată la Holmes & Meier, New York, 1984; *Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obssesion*, semnată de Arthur M. Silverstein, publicată la Academic Press, San Diego, 2002; *Paul Ehrlich: A Man of Genius, and an Inspiration to Humanitarians*, semnată de Herman Goodman, republicată din *The Medical Times*, New York, 1924; și *Immunity* a lui Vikhanski. Pentru o istorie generală a imunologiei, lucrarea complexă a lui Silverstein, *A History of Immunology*, publicată la Academic Press, San Diego, 1989, este probabil una dintre cele mai bune resurse pe care le-am întâlnit. Deși de o anvergură mai mică, merită să fie răsfoite și următoarele lucrări: *Immunology 1930–1980: Essays on the History of Immunology*, semnată de Pauline M.H. Mazumdar și apărută la Wall and Thompson, Toronto, 1989; *A Historical Perspective on Evidence-Based Immunology*, semnată de Edward J. Moticka, publicată de Elsevier, Amsterdam, 2016; *Milestones in Immunology: Based on Collective Papers*, semnată de Domenico Ribatti, publicată de Academic Press, Londra, 2017; și *German Essays on Science in the 19th Century: Paul Ehrlich, Alexander von Humboldt, Werner von Sieme*, semnată de Wolfgang Schirmacher și publicată de Bloomsbury Academic,

Scanned with OKEN Scanner

New York, 1996. Mi-au plăcut și articolele semnate de William Addison, „Gulstonian Lectures on Fever and Inflammation", *British Medical Journal*, nr. 121–128 (23 aprilie — 1 iunie 1859) și de Burdon Sanderson, „Lumleian Lectures on Inflammation", *Lancet* 1, nr. 3057–3061, 1–29 aprilie 1882.

Am obținut informații de încredere despre munca lui Ancel Keys din următoarele lucrări: *The Great Starvation Experiment: Ancel Keys and the Men Who Starved for Science*, semnată de Todd Tucker și apărută la University of Minnesota Press, Minneapolis, 2007; *Genius and Partnership: Ancel and Margaret Keys and the Discovery of the Mediterranean Diet*, semnată de Joseph L. Dixon și publicată de Joseph L. Dixon Publishing, Brunswick, New Jersey, 2015; *The Biology of Human Starvation*, semnată de Ancel Keys, Joseph Brozek și Austin Henschel și publicată de University of Minnesota Press, Minneapolis, 1950; *Eat Well and Stay Well*, semnată de Ancel Keys și Margaret Keys și publicată de Doubleday, New York, 1963; *Ancel Keys and the Seven Countries Study: An Evidence-Based Response to Revisionist Histories*, semnată de Katherine Pett, Joel Kahn, Walter Willett și David Katz și publicată de True Health Initiative, Tulsa, Oklahoma, 2017; și prin corespondența purtată cu Henry Blackburn, un coleg stimat al lui Keys. Am apreciat amploarea câtorva lucrări susținute de dovezi științifice despre alimentație și sănătate, printre care *The China Study*, semnată de Colin Campbell și apărută la BenBella Books, Dallas, Texas, 2016, și *How Not to Die: Discover the Foods Scientifically Proven to Prevent and Reverse Disease*, semnată de Michael Greger și Gene Stone și publicată de Flatiron Books, New York, 2015. De asemenea, și voluminoasa arhivă online a lui Greger, care adună

Scanned with OKEN Scanner

studii despre nutriție este o resursă prețioasă — și prin care se poate naviga ușor.

Inflamația este menționată în aproape fiecare manual medical, iar noțiunea s-a transmis parțial prin diferite discipline care s-au intersectat. *Fundamentals of Inflammation*, apărută la Cambridge University Press, Cambridge, 2010, editată de Charles N. Serhan, Peter A. Ward și Derek W. Gilroy, este o referință generală notabilă, pentru mecanismele celulare și moleculare actuale ale inflamației. Printre alte texte informative despre inflamație și boli se numără *Inflammation, Lifestyle and Chronic Disease: The Silent Link*, apărută la CRC Press, Boca Raton, 2012, editată de Bharat B. Aggarwal, Sunil Krishnan și Sushovan Guha; *Inflamation and Atherosclerosis*, publicată de Springer-Verlag Wein, Berlin, 2012, editată de George Wick și Cecilia Grundtman și *The Biology of Human Longevity: Inflammation, Nutrition and Aging in the Evolution of Lifespans*, semnată de Caleb E. Finch și apărută la Academic Press, Burlington, Massachussetts, 2007.

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

1. Jeff Aronson, „When I Use a Word... Is It Inflammation? It Is!", *QJM: An International Journal of Medicine* 102, 2009.

CAPITOLUL 1

1. Byron A. Boyd, *Rudolf Virchow: Scientist as Citizen*, Garland, New York, 1991, p. 9.
2. Erwin H. Ackerknecht, *Rudolf Virchow: Doctor, Statesman, Anthropologist*, University of Wisconsin Press, Madison, 1953, p. 10.
3. John Simmons, *Doctors and Discoveries: Lives That Created Today's Medicine*, Houghton Mifflin Harcourt, New York, 2002.
4. John F. Nunn, *Ancient Egyptian Medicine*, University of Oklahoma Press, Norman, 2002.
5. A. Cornelius Celsus, *On medicine*, vol. 3, traducere de W.G. Spencer, Harvard University Press, Massachussets, 1938; Russell P. Tracy, „The Five Cardinal Signs of Inflammation: Calor, Dolor, Rubor, Tumor... and Penuria (Apologies to Aulus Cornelius Celsus, De Medicina, C.A.D.25", *Journals of Gerontology: Series A* 61, nr. 10, octombrie 2006.
6. John Redman Coxe, *The Writings of Hippocrates and Galen. Epitomised from the Original Latin Translations*, Lindsay and Blakiston, Philadelphia, 1846; Vivian Nutton, „The Chronology of Galen's Early Career", *The Classical Quarterly* 23, nr. 1, 1973.
7. Laura J. Snuder, *Eye of the Beholder: Johannes Vermeer, Antoni Van Leeuwenhoek, and the Reinvention of Seeing*, W.W. Norton, New York, 2015, 6–7, p. 103.
8. August Heidland et al., „The Contribution of Rudolf Virchow to the Concept of Inflammation: What Is Still of Importance?", *Journal of Nephrology* 19, Supliment 10, mai–iunie 2006.
9. Ackerknecht, *Doctor, Statesman, Anthropologist*. Toate citatele care apar în acest paragraf sunt preluate din această sursă.

Scanned with OKEN Scanner

7. Darren J. Baker et al., „Naturally Occurring P16ink4a-Positive Cells Shorten Healthy Lifespan“, *Nature* 530, nr. 7589, 1 februarie 2016; Francesco Prattichizzo et al., „Senescence Associated Macrophages and «Macroph-Aging»: Are They Pieces of the Same Puzzle?“, *Aging* (Albany NY) 8, nr. 12, 7 decembrie 2016.
8. Melissa L. Harris et al., „A Direct Link between Mitf, Innate Immunity, and Hair Graying“, *PLOS Biology* 16, nr. 5, 2018.
9. Richard L. Amdur et al., „Inflammation and Progression of Ckd: The Cric Study“, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11, nr. 9, 7 septembrie 2016.
10. Oleh M. Akchurin și Frederick Kaskel, „Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease“, *Blood Purification* 39, nr. 1–3, 2015; Dominic S. Raj, Roberto Pecoits- Filho, și Paul L. Kimmel, „Chapter 17: Inflammation in Chronic Kidney Disease“, în *Chronic Renal Disease*, ed. Paul L. Kimmel și Mark E. Rosenberg, Academic Press, San Diego, 2015; Simona Mihai et al., „Inflammation- Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome“, *Journal of Immunology Research*, 6 septembrie 2018; Gabriela Cobo, Bengt Lindholm și Peter Stenvinkel, „Chronic Inflammation in End-Stage Renal Disease and Dialysis“, *Nephrology Dialysis Transplantation* 33, Supliment 3, 1 octombrie 2018.
11. F. Berenbaum, „Osteoarthritis as an Inflammatory Disease (Osteoarthritis Is Not Osteoarthrosis!)“, *Osteoarthritis Cartilage* 21, nr. 1, ianuarie 2013.
12. Yu-sheng Li et al., „T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond“, *Review, Frontiers in Immunology* 8, nr. 356, 30 martie 2017.
13. Sebastiaan Dalle, Lenka Rossmeislova și Katrien Koppo, „The Role of Inflammation in Age–Related Sarcopenia“, *Review, Frontiers in Physiology* 8, nr. 1045, 12 decembrie 2017; Giulia Bano et al., „Inflammation and Sarcopenia: A Systematic Review and Meta–Analysis“, *Maturitas* 96, 1 februarie 2017.

Scanned with OKEN Scanner

Elisabet Pujadas et al., „SARS–CoV-2 Viral Load Predicts COVID-19 Mortality", *The Lancet Respiratory Medicine* 8, nr. 9, 1 septembrie 2020.
16. Yoriyuki Konno et al., „SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Further Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant", *Cell Reports* 32, nr. 12, septembrie 2020; John M. Lubinski et al., „Herpes Simplex Virus Type 1 Evades the Effects of Antibody and Complement in Vivo", *Journal of Virology* 76, nr. 18, 2002.
17. Stephen Morse, e-mail trimis autoarei, mai 2021.
18. Rose H. Manjili et al., „COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease", *Journal of Immunology* 205, nr. 1, 2020.
19. David C. Fajgenbaum și Carl H. June, „Cytokine Storm", *New England Journal of Medicine* 383, 2020.
20. Puja Mehta et al., „COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression", *The Lancet* 395, nr. 10229, 2020.
21. Ricardo J. Jose și Ari Manuel, „COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay between Inflammation and Coagulation", *The Lancet Respiratory Medicine* 8, nr. 6, 2020.
22. Stephen Morse, e-mail trimis autorului, mai 2021.
23. Erola Pairo-Castineira et al., „Genetic Mechanisms of Critical Illness in COVID-19", *Nature* 591, nr. 7848, 1 martie 2021.
24. Daniel M. Davis, *The Beautiful Cure*.
25. Alexander Kroemer et al., „Inflammasome Activation and Pyroptosis in Lymphopenic Liver Patients with COVID-19", *Journal of Hepatology* 73, nr. 5, 2020; Carolina Lucas et al., „Longitudinal Immunological Analyses Reveal Inflammatory Misfiring in Severe COVID-19 Patients", *medRxiv*, 2020; Matthew J. Cummings et al., „Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults with COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study", *The Lancet* 395, nr. 10239, 2020; Alisa A. Mueller et al., „Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients", *Cell Reports Medicine* 1, nr. 8, 2020.

Scanned with OKEN Scanner

26. Kaveh Hajifathalian et al., „Obesity Is Associated with Worse Outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data from New York City", *Obesity* 28, nr. 9, septembrie 2020.
27. Mireya G. Ramos Muniz et al., „Obesity Exacerbates the Cytokine Storm Elicited by *Francisella tularensis* Infection of Females and Is Associated with Increased Mortality", *BioMed Research International*, 26 iunie 2018; C. Tsatsanis, A.N. Margioris și D.P. Kontoyiannis, „Association between H1N1 Infection Severity and Obesity — Adiponectin as a Potential Etiologic Factor", *Journal of Infectious Diseases* 202, nr. 3, 2010; Gabrielle P. Huizinga, Benjamin H. Singer și Kanakadurga Singer, „The Collision of Meta-Inflammation and SARS-CoV-2 Pandemic Infection", *Endocrinology* 161, nr. 11, 2020.
28. Annsea Park și Akiko Iwasaki, „Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID- 19", *Cell Host & Microbe* 27, nr. 6, 10 iunie 2020.
29. Michael Greger, *How to Survive a Pandemic*, Flatiron Books, New York, 2020.
30. Michael J. Martin, Sapna E. Thottathil și Thomas B. Newman, „Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers", *American Journal of Public Health* 105, nr. 12, 2015.
31. David Wallace-Wells, *The Uninhabitable Earth: Life after Warming*, Tim Duggan Books, New York, 2019.
32. Walter Willett, interviu cu autorul, februarie 2020.
33. Pett et al., *Ancel Keys and the Seven Countries Study*.
34. Julian Barnes, *The Sense of an Ending*, Vintage Books, New York, 2012.

Scanned with OKEN Scanner

Este esențial pentru sănătatea noastră să înțelegem cum să prevenim bolile inflamatorii. Dr. Shilpa Ravella tratează acest subiect într-o manieră accesibilă și antrenantă, împletind aspecte științifice de ultimă oră cu o interesantă perspectivă istorică.

Justin Sonnenburg, coautor al cărții *The Good Gut*

Inflamația este o sabie cu două tăișuri: vindecă sau distruge. Ți-a salvat deja viața, dar e foarte probabil să contribuie și la terminarea ei...

Dr. Martin J. Blaser, autorul cărții *Missing Microbes*

Lucrarea lui Ravella este clară, nuanțată și reținută. Cititorii fascinați de informațiile care stau la baza afirmațiilor ei vor fi mulțumiți, iar cei care sunt mai interesați de concluzii le pot accesa cu ușurință... Capacitatea [autoarei] de a face legătura între concret și abstract face din această carte un studiu valoros al unui proces complex.

Kirkus Reviews

Scanned with OKEN Scanner

O captivantă investigare a inflamației – forța ascunsă aflată la rădăcina tuturor bolilor moderne – precum și a modului în care putem să o prevenim, să o tratăm sau chiar să îi neutralizăm efectele

Inflamația este răspunsul ancestral al organismului la cele mai mari amenințări, prima sa linie de apărare împotriva rănilor și agenților patogeni străini. Însă amenințările cu care ne confruntăm în prezent s-au schimbat, iar cercetările științifice recente ne arată modul în care inflamația se poate întoarce și împotriva noastră, mocnind în spatele principalilor inamici care ne ucid în ziua de azi: de la boli cardiovasculare și cancer la depresie, îmbătrânire și afecțiuni autoimune misterioase.

În *Focul mocnit*, dr. Shilpa Ravella investighează rolul din ce în ce mai important al inflamației ascunse ca [illegible] comună a bolilor moderne – precum și modalitățile prin care o putem controla. Îi întâlnim în carte pe revoluționarul patolog german Rudolf Virchow, care a pus bazele științei moderne a inflamației, pe excentricul zoolog rus Ilia Mecinikov, care a descoperit una dintre celulele esențiale ale sistemului nostru imunitar, precum și pe cercetătorii pasionați ai zilelor noastre, care împing permanent limitele științei medicale și nutriționale. Cu ajutorul unor fascinante studii de caz, dr. Ravella ne dezvăluie modurile în care ne putem reinventa relația cu mâncarea și cu microbiomul, în beneficiul propriei sănătăți, dar și al planetei.

Realizând o sinteză a istoriei medicinei, a cercetărilor revoluționare și a practicii clinice inovatoare, dr. Ravella consideră că inflamația poate fi fundația unei teorii atotcuprinzătoare asupra bolilor. O adevărată schimbare de paradigmă în înțelegerea unuia dintre cele mai misterioase și mai discutate subiecte în medicină și nutriție, această carte ne învață cum să trăim mai mult și mai bine.

Lifestyle PUBLISHING
lifestylepublishing.ro

Categorie de pret
J
MEDICINA
Pretul de vanzare cu TVA corespondent acestei categorii de pret il regasiti la rafi pe afisul cu liste categoriilor de pret
2 000001 075142

Scanned with OKEN Scanner